

**Der Einfluß der modernen Antibiotika
auf die entzündlichen Erkrankungen der Kiefer-
und Gesichtsweichteile**

Dr. med. Hans Theodor Twardzik



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555206_0033

AUS DEM ALLGEMEINEN KRANKENHAUS
DER STADT LINZ

Kieferchirurgische Abteilung
Vorstand: Univ. Professor Dr. Otto HOFER

DER EINFLUSS DER MODERNEN ANTIBIOTIKA
AUF DIE ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN
DER KIEFER- UND GESICHTSWEICHTEILE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. Hans Theodor Twardzik

aus

Budweis (Böhmen)

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. J. HEISS

Dekan: Prof. Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 26. VI. 1958

INHALTSVERZEICHNIS

GEWIDMET IN DANKBARKEIT

MEINER FRAU JOHANNA geb. Herbinger

I. Vorwort	14
II. Haupttheil	24
1. Einleitung	24
2. Haupttheil	24
3. Schluss	24
4. Anhang	24
5. Literaturverzeichnis	24
6. Register	24
7. Bibliographie	24
8. Quellenverzeichnis	24
9. Literaturverzeichnis	24
10. Register	24
11. Bibliographie	24
12. Quellenverzeichnis	24
13. Literaturverzeichnis	24
14. Register	24
15. Bibliographie	24
16. Quellenverzeichnis	24
17. Literaturverzeichnis	24
18. Register	24
19. Bibliographie	24
20. Quellenverzeichnis	24
21. Literaturverzeichnis	24
22. Register	24
23. Bibliographie	24
24. Quellenverzeichnis	24
25. Literaturverzeichnis	24
26. Register	24
27. Bibliographie	24
28. Quellenverzeichnis	24
29. Literaturverzeichnis	24
30. Register	24
31. Bibliographie	24
32. Quellenverzeichnis	24
33. Literaturverzeichnis	24
34. Register	24
35. Bibliographie	24
36. Quellenverzeichnis	24
37. Literaturverzeichnis	24
38. Register	24
39. Bibliographie	24
40. Quellenverzeichnis	24
41. Literaturverzeichnis	24
42. Register	24
43. Bibliographie	24
44. Quellenverzeichnis	24
45. Literaturverzeichnis	24
46. Register	24
47. Bibliographie	24
48. Quellenverzeichnis	24
49. Literaturverzeichnis	24
50. Register	24
51. Bibliographie	24
52. Quellenverzeichnis	24
53. Literaturverzeichnis	24
54. Register	24
55. Bibliographie	24
56. Quellenverzeichnis	24
57. Literaturverzeichnis	24
58. Register	24
59. Bibliographie	24
60. Quellenverzeichnis	24
61. Literaturverzeichnis	24
62. Register	24
63. Bibliographie	24
64. Quellenverzeichnis	24
65. Literaturverzeichnis	24
66. Register	24
67. Bibliographie	24
68. Quellenverzeichnis	24
69. Literaturverzeichnis	24
70. Register	24
71. Bibliographie	24
72. Quellenverzeichnis	24
73. Literaturverzeichnis	24
74. Register	24
75. Bibliographie	24
76. Quellenverzeichnis	24
77. Literaturverzeichnis	24
78. Register	24
79. Bibliographie	24
80. Quellenverzeichnis	24
81. Literaturverzeichnis	24
82. Register	24
83. Bibliographie	24
84. Quellenverzeichnis	24
85. Literaturverzeichnis	24
86. Register	24
87. Bibliographie	24
88. Quellenverzeichnis	24
89. Literaturverzeichnis	24
90. Register	24
91. Bibliographie	24
92. Quellenverzeichnis	24
93. Literaturverzeichnis	24
94. Register	24
95. Bibliographie	24
96. Quellenverzeichnis	24
97. Literaturverzeichnis	24
98. Register	24
99. Bibliographie	24
100. Quellenverzeichnis	24

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	5
B. ALLGEMEINER TEIL	
1. Wirkungsweise der Antibiotika	9
2. Übersicht über die Antibiotika	14
a) Penicillin	14
b) Streptomycin	24
c) Neomycin	29
d) Tetracycline	
1. Aureomycin	30
2. Terramycin	36
3. Achromycin	39
e) Chloramphenicol	40
f) Bacitracin	41
g) Tyrothricin	43
h) Polymyxin	45
i) Viomycin	46
k) Erythromycin	46
3. Additive Wirkung, Synergismus und Antagonismus der Antibiotika	48
4. Sulfonamid-Antibiotika-Kombinations-Präparate	49
5. Prophylaxe	52
6. Resistenz und Resistenzbestimmung	58
C. SPEZIELLER TEIL	61
1. Allgemeines über die Verwendung der Antibiotika in der Kieferheilkunde	61
2. Bakteriologie der Mundhöhle	65

	Seite
3. Infektionen der Mundschleimhaut	68
4. Infektiöse Erkrankungen der Speicheldrüsen	72
5. Akute und chronische Osteomyelitis	74
6. Sinusitis maxillaris	78
7. Die cervico-faciale Aktinomykose	86
8. Thrombophlebitis, Sinus cavernosus- Thrombose und eitrige Meningitis	91
9. Die Anwendung der Antibiotika bei Verletzungen im Hals- und Gesichtsbereich	94
10. Nebenerscheinungen der Therapie mit Antibiotika und deren Behandlung	95
D. KASUISTIK	98
ZUSAMMENFASSUNG	106
LITERATURVERZEICHNIS	111

A. E I N L E I T U N G

Die von DOMAGK 1935 durch die Darstellung des Prontosil eingeleitete Ära der Sulfonamide wurde von der Ära der Antibiotika, mit deren industrieller Herstellung im Jahre 1941 begonnen wurde, abgelöst.

Doch schon vor diesem Zeitpunkt war die Idee der antibiotischen Therapie von Forschern verschiedener Länder aufgegriffen worden.

1877 entdeckten PASTEUR und JOUBERT (1), dass gewisse Luftkeime das Wachstum des Milzbrandbazillus hemmen. Sie nannten dieses Phänomen "Antibiose" = chemisch-biologische Eigenschaften antagonistischer Mikroben. PASTEUR erkannte somit als erster den Wert und die Möglichkeit des Phänomens der Antibiose für therapeutische Zwecke. 1899 wurde von EMMERICH und LOW (2) das erste Mal den Versuch, ein Antibiotikum in die Therapie einzuführen unternommen. Der Versuch scheiterte jedoch an der Uneinheitlichkeit der Substanzen. PASTEUR und seine Mitarbeiter können also als die geistigen Urheber der antibiotischen Therapie angesehen werden.

Sir ALEXANDER FLEMING, der Entdecker des Penicillins, befasste sich hauptsächlich mit Cytotoxikologie. Er verfolgte die zerstörenden Kräfte der Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte gegenüber der Zelle, vor allem der Blutzelle. Er kam bei diesen Studien zu der Erkenntnis, dass eine antibakterielle Substanz, die stärker antileukocytär als antibakteriell wirkt, d.h. die Leukocyten früher schädigt, bevor es seine baktericide oder zumindest bakterio statische Wirkung entfaltet, für die Therapie wertlos ist (3). 1922 entdeckte FLEMING das Lysozym, ein antibakterielles Ferment, das äusserst wirksam ist und das zu vielfachen Untersuchungsserien führte. Die Bemühungen in dieser Richtung führten mit der Entdeckung des Penicillins zum Erfolg.

Im Verlauf dieser Studien beschrieben GRATIE und DOTH (4) das Aktinomyacin, eine antibakterielle Substanz, die von bestimmten Aktinomyces-Stämmen gebildet wird.

Als im Herbst des Jahres 1928 FLEMING mit Variationen von Staphylokokkenkolonien arbeitete und eine Verunreinigung eine Hemmung des

Kokkenwachstums hervorrief, wurde der Forscher auf eine für die Penicillinentdeckung entscheidenden Gedanken gebracht. Er kultivierte den auf seiner Staphylokokkenkultur als Verunreinigung gewachsenen Pilz auf SABOURAUDS Nährboden: beimpfte Staphylokokken-Kulturen wurden um die Beimpfungsstelle gehemmt, bzw. aufgelöst.

FLEMING ordnete diesen Schimmelpilz der Gattung *Penicillium* zu und nannte die von diesem gebildete antibakterielle Substanz **PENICILLIN**. Es handelte sich aber nicht, wie von ihm zuerst angenommen um das *Penicillium rubrum*, sondern um *Penicillium notatum* (WESTLING), das dieser 1911 im faulenden Ysop, einem blauen Lippenblütler in Norwegen erstmals beschrieben hatte. *Penicillium notatum* kommt zusammen mit *Penicillium chrysogenum* vor. In England wird *Penicillium notatum*, in USA ab 1944 ausschliesslich *Penicillium chrysogenum* zur industriellen Herstellung von Penicillin bevorzugt.

FLEMINGs Fleischbrühefiltrat zeigte eine selektive antibakterielle Wirkung. Bei einer Reihe pathogener grampositiver Keime rief er Wachstumshemmung hervor und war verhältnismässig unwirksam gegen gramnegative Keime wie *E.coli* und *B.influencae* (*Hämophilus influenzae*).

FLEMING wertete diese Gegebenheiten vorerst zu Kulturdifferenzierungen aus. Er stellte auch die Unschädlichkeit des Penicillins gegenüber tierischen und menschlichen Blutzellen fest. Bei 95% getöteten Bakterien wurden noch völlig intakte Leukocyten festgestellt. FLEMING hat also als erster Penicillin am Menschen zur Anwendung gebracht (5).

CLUTTENBRUCK, LOVELL und RAISTRICK gelang es 1938 den Schimmelpilz auch auf synthetischen Nährböden zum Wachsen zu bringen. Es glückte aber nicht, die flüssige Substanz durch Extraktion in einen festen Stoff überzuführen. Beim Abdampfen von Äther, in den das Penicillin beim Extraktionsversuch übergang, ging der grösste Teil der Wirksamkeit verloren (6).

Bedeutende Fortschritte in der Penicillinforschung wurden erst durch die Oxforder Forschergruppe unter Leitung von HOWARD W. FLOREY an der "Sir Williams Dunn School of Pathology" on Oxford gemacht und die chemotherapeutischen Vorteile dieses neuen Heilmittels erkannt. Unter denkbar ungünstigen kriegsbedingten Verhältnissen wurden in zäher Forscherarbeit die Grundlagen und Voraussetzungen für die industrielle Herstellung geschaffen.

Der Oxforder Kreis veröffentlichte im August 1940 im "Lancet" das Ergebnis seiner Arbeit (7). Der Bericht enthielt methodische Einzelheiten zur Reinigung von Penicillin. Ein annähernd gereinigtes Penicillin in Form des Natriumsalzes war das Resultat dieser Untersuchungen. Bakteriostatische Nachweise des Mittels *in vitro* und chemotherapeutische Erfolge bei Tieren lagen vor. Die tägliche Behandlungsmenge an Schimmelbrühe für einen Kranken lag aber bei ungefähr 100 Litern, war also unrationell.

Ein Jahr später hielten die Oxforder Forscher bereits ein gereinigtes Penicillin in Händen (9). Es wurde über die ersten klinischen Versuche mit Penicillin berichtet (9). Es dauerte aber noch Monate um die notwendige Menge der Substanz für die Behandlung nur eines Menschen zu erzeugen. Nach Injektionen bekamen die Patienten Schüttelfröste und Fieber. Diese pyrogenen Reaktionen konnten aber auf Verunreinigungen des Penicillins zurückgeführt werden, von welchen es durch chemische Methoden bald befreit werden konnte. Auch konnte man das gereinigte Penicillin aus dem Harn der Patienten zurückgewinnen.

Der Besuch FLOREYs 1941 in den USA und seine Verhandlungen mit Forschung und Industrie war der Anstoß für die industrielle Herstellung des Penicillins.

Auch die amerikanischen Forscher machten in der Penicillinforschung gute Fortschritte: 1935 hatte R.D. REID vom Pennsylvania State College über eine, von Schimmelpilzen gebildete Substanz berichtet. Nach einem Versuch mit einem Penicillinstamm enthielt sein Fleischbrühextrakt reichlich Penicillin und das Filtrat war in der Lage, nach einer Verdünnung von 1:100 empfindliche Keime zu hemmen. Er prüfte die Substanz auf Verhalten bei Einwirkung von Licht, Gasen und bei verschiedenen Temperaturen (9).

1940, im gleichen Jahr, in dem die ersten Penicillinberichte des Oxforder Kreises erschienen, veröffentlichte BORNSTEIN die Ergebnisse seiner Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung von Penicillin in Fleischbrühekulturen (10).

REID und BORNSTEIN arbeiteten mit gereinigten Substanzen, ihre Ergebnisse und Erfahrungen stimmten mit den Erfahrungen in England überein.

Im Mai 1941 wurde auf dem Kongress der "American Society for Clinical

Investigation" der erste amerikanische Bericht über Untersuchungen mit Penicillin als Chemotherapeutikum erstattet.

An der Mayo-Klinik waren die ersten Versuche über die antibakterielle Wirksamkeit von Penicillin 1941 durchgeführt worden. DAWSON hatte der Klinik eine Abimpfung einer FLEMINGschen *Penicillium notatum*-Kultur überlassen. Ausser mit Penicillin beschäftigte man sich bereits mit Gramicin. Im Dezember gelang es den Forschern der Mayo-Klinik Penicillin selbst herzustellen. Im Dezember 1942 wurden die Erfahrungen veröffentlicht, dies war der erste amerikanische Bericht über die systematische Anwendung von verhältnismässig reinem Penicillin (11).

Die lokale Anwendung von Penicillin wurde von BADLEY u. Mitarb. (12) untersucht.

Im August 1942 gab KEEFER im Auftrage des Ausschusses einer Penicillin-Forschungsgemeinschaft einen zusammenfassenden Bericht über die klinische Anwendung von Penicillin heraus (13).

B. ALLGEMEINER TEIL

1. WIRKUNGSWEISE DER ANTIBIOTIKA

Die Einführung der Chemotherapeutika und der Antibiotika hat auf dem Gebiet der Chirurgie Umwälzungen grossen Stils ausgelöst. Viele operative Eingriffe, die zuvor wegen der zu erwartenden Komplikationen als gefahrvoll unterlassen werden mussten, werden heute bedenkenlos durchgeführt, ohne dass man bei Eingriffen eine Keimverschleppung und eine Überschwemmung des Gesamtorganismus befürchten müsste. Wenn auch der zu Beginn der antibiotischen Ära bestandene Enthusiasmus in normale Grenzen zurückgefunden hat, so ist dennoch die ungeheure Bedeutung der Chemotherapeutika und der Antibiotika nicht zu leugnen. Der richtige Gebrauch dieser Mittel, d.h. die Kenntnisse ihrer Wirkungsweise und Grenzen, sowie die selektive spezifische Wirkung auf bestimmte Bakterien in Verbindung mit chirurgischem Beurteilungsvermögen sind Voraussetzungen für eine gezielte Therapie.

Auf dem Gebiete der antibakteriellen Prophylaxe und Therapie stehen uns Antiseptika, Chemotherapeutika und Antibiotika zur Verfügung. In engem Zusammenhang mit der antibakteriellen Behandlung stehen die Begriffe Bakteriocidie und Bakteriotase, sowie der Begriff der Bakteriolyse. Die Zerstörung der Bakterienzellen durch direkten Kontakt mit einem Oxydations- oder Reduktionsmittel (Antisepticum) der die Koagulation des Bakterienzelleiweisses und dessen Tod zur Folge hat, nennt man Bakteriocidie. Auf gleiche Weise werden dabei aber auch alle Gewebs- und Blutzellen geschädigt. Aus diesem Grunde war den Antiseptica Lisher ein durchschlagender Erfolg versagt. Penicillin und Streptomycin vermögen bei genügend hoher Konzentration durch Störung der Stoffwechselvorgänge im Erreger eine bakteriocide Wirkung zu entfalten, ohne jedoch die Gewebs- und Blutzellen zu schädigen. Der Weg führt hierbei über die Bakteriotase. Darunter versteht man die Fähigkeit eines Mittels, die Vermehrung der Mikroorganismen einzuschränken und damit den Abwehr-

kräften des Körpers einen Vorsprung zu geben, durch den sie dem Ausbruch einer Infektion Einhalt gebieten können (Bakteriocidie hingegen ist Aufhören der Lebensfunktion der Bakterien). Der Vorgang ist ein reversibler und die Bakterien können nach Absetzen des Mittels nach einer gewissen Erholungsphase wieder virulent werden.

Das Verhältnis zwischen Bakterienvirulenz und Abwehrbereitschaft des Organismus ist massgebend für das Zustandekommen einer Infektion. Es kann sowohl die zunehmende Bakterienvirulenz als auch die herabgeminderte Körperresistenz den Ausbruch eines solchen herbeiführen. FLEMING erkannte bereits, dass eine wirksame Therapie daher mit diesen Mitteln nur dann gewährleistet ist, wenn die Träger der Abwehrfunktion des Körpers, die Leukocyten, durch die bakteriostatisch wirkenden Mittel nicht angegriffen werden.

Die Antiseptica besitzen bakteriocide und bakteriolytische Wirkung und haben heute vorwiegend lokal vorbeugend zur Desinfektion der intakten Haut und Schleimhaut zur chirurgischen antibakteriellen Therapie Bedeutung.

Die Chemotherapeutica üben einen unmittelbaren Einfluss auf die schädlichen Mikroorganismen aus, ohne jedoch gleichzeitig Blut- und Gewebszellen anzugreifen.

Es scheint das Schicksal aller vielversprechenden Therapeutika zu sein, dass ein anfänglicher schrankenloser Optimismus zu der Annahme führt, ein Allheilmittel gefunden zu haben, was erst später zu einer kritischen Bewertung führt. Beispiele hierfür können EHRLICHs Salvarsan und DOMAGKs Einführung der Sulfonamide sein. Im Falle der Antibiotika gilt diese Erwartung soweit, dass man der Meinung nahe war, mit Hilfe dieser Mittel keine Infektion mehr zu erleben, also gleichsam eine "Therapie magna sterilisans", das heisst mit einmaliger Gabe Abtötung aller Bakterien und damit praktisch jede Heilungsverzögerung hintanhalten zu können. Die nüchterne Erkenntnis, dass dem nicht so ist, wurde in Amerika durch das Auftreten Penicillin-resistenter Stämme erlangt, während der Kontinent durch die Kriegseignisse erst viel später auf die Möglichkeit resistenter Stämme aufmerksam wurde. Zu dieser Zeit suchte man in Amerika bereits nach immer neuen antibiotischen Stoffen, auf

welche die Penicillinresistenten Stämme ansprechen und propagierte in Europa die lokale Penicillintherapie, forderte aber auf Grund der amerikanischen Erfahrungen eine Erhöhung des therapeutischen Mindestblutspiegels um einer weiteren Resistenzerhöhung entgegenzuwirken.

Wurden zu Beginn der antibiotischen Ära diese Mittel auch bei Operationen, die absolut aseptisch durchgeführt werden konnten, verabreicht, so ist heute der Kreis in dieser Hinsicht ein engerer geworden. Nach allgemein chirurgischer Auffassung ist es absolut kein Kunstfehler, Antibiotika nicht anzuwenden. Dieser Satz hat heute seine Gültigkeit für viele Fälle der täglichen Sprechstunde des Zahnarztes und der Gesichts- und Kieferchirurgie. Dabei ist die Frage von Wichtigkeit, ob und wann ein Antibiotikum, und welches im Einzelfalle, bevorzugt bei den entzündlichen Erkrankungen der Weichteile des Gesichts Anwendung finden soll und in welcher Beziehung das Antibiotikum zum chirurgischen Eingriff steht.

Es ist bekannt, dass alle Antibiotika auf die Proliferationsphase, d.h. eher auf virulente, als auf ruhende Erreger bakteriostatisch wirken. Daraus erklärt sich, dass die Antibiotika bei akuten Prozessen indiziert erscheinen. Dabei müssen ebenso wie bei den Chemotherapeutika die Abwehrkräfte des Körpers der Wirkung der Antibiotika entgegenkommen. Während bei chronischen Prozessen erst sämtliche Möglichkeiten der althergebrachten Medikation auszuschöpfen sind und dann erst Antibiotika verabreicht werden sollen, kann bei akuten Prozessen die Wahl nur zwischen Antibiotika und Sulfonamiden oder in einer Kombination dieser beiden liegen.

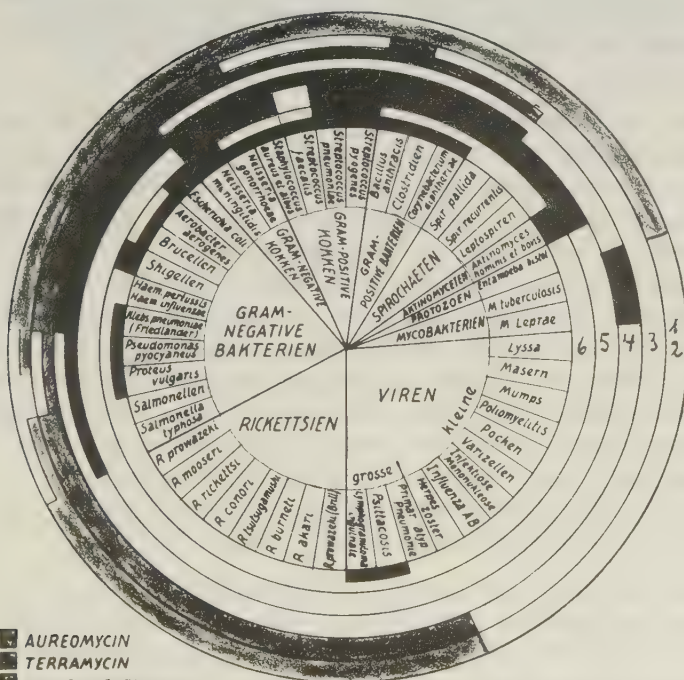
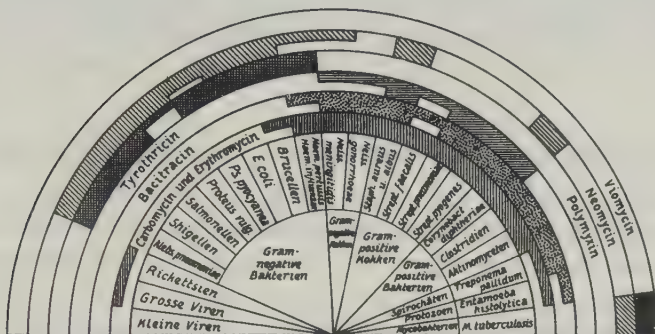
Die Wirkung eines Antibiotikums wird gemessen an der Fähigkeit, im Körper des Patienten das die Krankheit hervorrufende Bakterium zu zerstören, wenn es noch nicht vorher gegenüber diesem Medikament sensibilisiert worden ist.

Damit es eine lokalisierte Infektion erreicht, muss das Antibiotikum zuerst ins Blutplasma übergehen, von dem es via Kapillaren ins Gewebe diffundiert. Die grosse Gefäßversorgung von Kopf und Nacken begünstigen eine parenterale Verabreichung bei Infektionen in diesem Bereich.

Bei oberflächlicher Anwendung ist die Verwendung von Salben angezeigt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei Fällen oberflächlicher ulceröser Gingivitiden (Plaut-Vincent) diese oberflächlichen lokalen Darreichungen nicht immer genügen, da die Durchdringungstiefe nicht gross genug ist.

Falls unter der Behandlung mit Antibiotika nicht eine schnelle Besserung eintritt, und zwar innerhalb von 24 bis 48 Stunden, so kann sie nicht mehr erwartet werden. Bei ausgedehnter und längerer Therapie, sowie bei schonmaliger gleichartiger Therapie ist es empfehlenswert, in vitro die Resistenz der Mikroorganismen zu prüfen. Es muss hervorgehoben werden, dass über Intervalle gegebene Injektionen Plasmaspiegelschwankungen ergeben, die sich abgeschwächt auch auf die Gewebssäfte auswirken, dass genügende Dosierung die Entwicklung resistenter Stämme fördert, dass die Schnelligkeit der Absorption, wie sie aus dem Plasmaspiegel zu ersehen ist, sich mit dem Ort der Injektion ändert - und zwar abhängig von der Muskelaktivität und den Kreislaufverhältnissen - und dem Grad der Absorption im Plasma selbst - und dass eine bestehende renale Schädigung die Menge des anzuwendenden Antibiotikums, das zur Erhaltung eines wirksamen Plasmaspiegels notwendig ist, herabsetzt. Die intraorale Injektion von Antibiotika mit oder ohne Anästhetikum ist nicht zu empfehlen, da die schnelle Absorption bei einem so stark vascularisierten Gewebe keinen lang bestehenden Blutspiegel gewährleistet.

Antibiotika mit begrenztem Anwendungsgebiet



- 1 AUREOMYCIN
- 2 TERRAMYCIN
- 3 CHLORAMPHENICOL
- 4 STREPTOMYCIN
- 5 PENICILLIN
- 6 SULFONAMIDE

Wirkungsspektrum der Antibiotika
und Sulfonamide
(Nach E. Heilmeyer u. A. M. Walter)

2. ÜBERSICHT ÜBER DIE ANTIBIOTIKA

a) Penicillin

Über die Wirkungsweise von Penicillin ist bis heute folgendes bekannt:

Niedrige Dosen setzen die Proliferationsgeschwindigkeit der Bakterien herab, hohe Dosen wirken baktericid oder bakteriolytisch. Während Paraaminobenzoessäure die Sulfonamidwirkung aufhebt, wird Penicillin durch diese nicht beeinflusst. Sulfonamide können nur den Vorgang der Zellteilung bestimmter Bakterien verhindern, Penicillin dagegen auch wachsende Keime töten. Unter der Penicillineinwirkung entstehen bizarre Riesenwuchsformen der in der Zellteilung gehemmten Bakterien (14).

Eine Verminderung und u.U. Aufhebung des Sauerstoffverbrauchs der mit Penicillin behandelten und penicillinempfindlichen Bakterien wurde beobachtet (15, 16).

KRAMPTZ und WORKMAN, sowie PANDALEI und GEORGE (16, 17) zeigten, dass die Nukleinsäure die bakterio statische Wirkung von Penicillin aufzuheben vermag. Nukleinsäure fördert das Wachstum der Keime nicht, kann aber eine bestehende Bakterio stase wieder aufheben. Die Penicillinwirkung ist somit dahin zu deuten, dass der Bakterienstoffwechsel in einer lebenswichtigen Komponente, nämlich der Nukleinsäurefunktion gestört wird. Die Nukleinsäure wurde durch das Eingehen einer Komplexverbindung mit dem Penicillin der Nutzbarmachung für den Bakterienstoffwechsel entzogen. Wird nun Nukleinsäure zugeführt, wird einerseits der Bakterien-Nukleinsäurebedarf gedeckt und der Bakterienstoffwechsel normalisiert und eine Proliferation wieder möglich, andererseits wird durch Absättigung des vorhandenen Penicillins die Dosierung unerschwerlich. Damit wird die bakterio statische Wirkung aufgehoben. Der Bakterien virulenz steht dann nichts mehr im Wege.

Ferner wird nach GALE (18) die Eiweissynthese durch Hemmung der Glutaminsäureassimilation in der Zelle, die mittels Glukose durch die Zellwand aufgenommen wird, gestört und damit die Nutrition und das Wachstum der Bakterienzelle durch Penicillin beeinträchtigt. Ist ein

Mikroorganismus 10fach resistenter als ein anderer, so ist die 10fache Penicillinmenge notwendig, um die Glutaminsäureassimilation in der Zelle zu unterdrücken. Daraus geht eine Wechselbeziehung zwischen Penicillinresistenz und Glutaminsäureassimilationsfähigkeit der Bakterienzelle hervor.

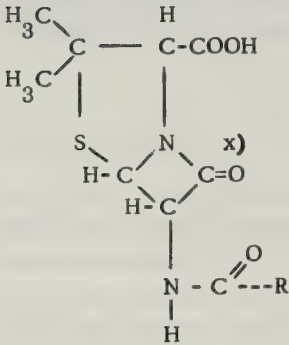
Penicillin - Arten:

Es wurden bis jetzt 9 Penicilline isoliert, von denen 6 eine grössere Bedeutung zukommt.

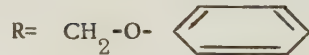
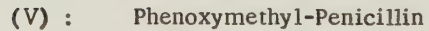
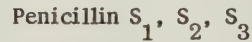
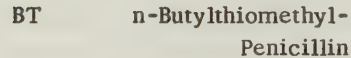
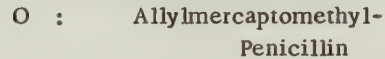
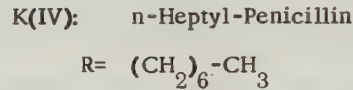
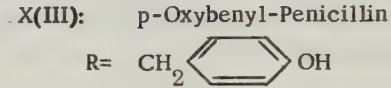
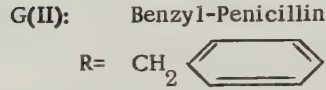
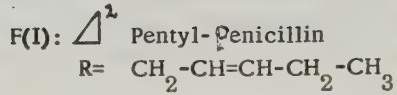
Das Penicillin ist eine organische Säure, deren Strukturformel bekannt ist. In neuerer Zeit ist es auch gelungen, Penicillin zu synthetisieren, zur industriellen Herstellung ist der Prozess aber noch zu teuer.

Die einzelnen Penicillin-Arten unterscheiden sich durch verschiedene Radikale, die der Grundformel zugefügt sind: (s.S. 16)

Grundformel:



Radikale:



X) an dieser Stelle kommt es leicht zur Ringsprengung durch OH-Ionen und es entsteht die nicht mehr bakterio­statisch wirkende Penicilloinsäure (19).

In der englischen Literatur werden die ersten 4 Penicillinarten als I, II, III und IV-Penicillin bezeichnet, in Amerika analog F(I), G(II), X(III) und K(IV). Von den verschiedenen Penicillinarten ist das Penicillin G das stabilste und am wenigsten Überempfindlichkeit hervorrufende. Es ist am meisten verbreitet und hat sich in Klinik und Handel am besten bewährt.

Die Wirkung jeder Form in vitro ist ungefähr die gleiche, aber in vivo sind Unterschiede deutlich: zum Beispiel können Penicillin K und X durch ihre besondere Wirksamkeit in der Behandlung der Syphilis und der Gonorrhoe unterschieden werden. Die Tatsache, dass Penicillin K sehr schnell zerstört wird, veranlasste die Federal Food and Drug Administration (US-Behörde zur Nahrungsmittel- und Drogenüberwachung) den Gehalt an Penicillin K in allen Medikamentenzubereitungen auf 30% zu beschränken und festzusetzen, dass alle Präparate einer Kontrolle zu unterziehen sind.

Da Penicillin in Lösung nur begrenzt haltbar ist, wird es in sterilen Ampullen als kristallisiertes Na-, K- oder Ca-Salz in Pulverform in den Handel gebracht. Jeder Ampulle Trockenpulver ist eine 2. Ampulle physiologische Kochsalzlösung beigegeben, die vor der Applikation mit dem Penicillin-Pulver vermengt und zur besseren Lösung geschüttelt werden muss. Es soll nach Möglichkeit in Ganzglasspritzen und mit Nr. 1 Kanülen gleich nach dem Aufziehen injiziert werden. Die Penicillin-Ampullen sollen bei Zimmertemperatur aufbewahrt und trocken gelagert werden. Die Injektionsstellen werden am besten mit leicht flüchtigen Desinfektionsmitteln wie Äther oder Alkohol gereinigt. Injiziert wird, sobald die Injektionsstelle wieder trocken ist, denn Alkohol und Äther zerstören Penicillin. Oxydierende Substanzen wie H_2O_2 , Perborat oder Permanganat vermögen Penicillin zu inaktivieren, was bei der lokalen Applikation zu beachten ist.

Die Oxford-Einheit des Penicillins ist als die Menge definiert, die auf einem Staphylococcus aureus-Agar von einem aufgesetzten Zylinder ausgehend das Wachstum der Keime innerhalb einer Zone von 24 mm Durchmesser unterbindet. Die Oxford- und die Internationale Einheit sind im Wesentlichen gleich, die erstere basiert auf der amorphen Zubereitung,

die letztere auf einem kristallinen Calcium-Salz des Penicillin G. Die 13. Ausgabe der US Pharmakopoe definiert die Einheit Penicillin als die Menge antibiotischer Wirkung, die in 0,6 mg eines Penicillin-Standard-Präparates enthalten ist, das eine spezifische Verbindung reinen Penicillins G darstellt.

Der therapeutisch wirksame Mindestblutspiegel von Penicillin wird mit 0,03 I.E. pro 1 ccm Blut angegeben (20, 21). VONKENNEL u. SIEBERT (22) geben den therapeutischen Penicillin-Mindestblutspiegel mit 0,05 E./ccm Blut an, und MASKE u. SCHIMERT (23) sogar mit 0,1 E./ccm.

HENNEBERG (24) fand für die Penicillin-Salze wie für Depot-Penicillin bei Verabfolgung von 100 000 E nach 3 Stunden Penicillinblutspiegelwerte von 0,045 E./ccm Blut. LOEWE u. Mitarb. (25) haben die Blutspiegelwerte bei verschiedener Dosierung nachgewiesen und nach gewissen Zeiten wie folgt beschrieben:

Tabelle I

Penicillin-Blutspiegelwerte bei intermittierenden i. m. Injektionen (25)

Dosis I.E.	I.E. pro ccm Blut				
	Stunden nach der Applikation				
	1/2	1	2	3	4
10 000	0,1-0,15	0,04-0,08	0,01-0,02		
20 000	0,2-0,4	0,1 -0,6	0,05-0,1	Spur	
30 000	0,2-0,6	0,2 -0,4	0,3 -0,3	0,1-0,2	0,05-0,1
40 000	0,4-0,6	0,3 -0,4	0,2 -0,3	0,1-0,2	0,05-0,1
50 000	0,5-1,0	0,4 -0,8	0,3 -0,4	0,2-0,3	0,05-0,2
60 000	0,8-1,2	0,6 -1,0	0,2 -0,5	0,1-0,4	0,05-0,3
100 000	1,0-1,8	0,8 -1,2	0,2 -0,8	0,1-0,6	0,05-0,4

**Penicillin-Blutspiegelwerte
bei fortgesetzten i.m. Gaben (Durchschnittswerte) (25)**

Dosis täglich	I.E. pro ccm Blut
100 000	0,1 - 0,15
150 000	0,15 - 0,2
200 000	0,2 - 0,3
400 000	0,3 - 0,4
500 000	0,35 - 0,4
800 000	0,5 - 0,8
1000 000	0,6 - 0,9
2000 000	1,5 - 2,0
3000 000	2,0 - 3,0

Da Penicillin relativ schnell und unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird und daher nach 3-4 Std. bei Gaben von 50 000 E. i.m. wie aus der Tabelle I hervorgeht, der Blutspiegel bis auf den therapeutischen Mindestwert absinkt (manche Autoren wie TELLER (26) erkennen nur den therapeutischen Mindest-Penicillin-Gewebsspiegel als Kriterium an, der noch nach Absinken des therapeutischen Mindestblutspiegels unter 0,03 E/ccm über weitere 2 Std. eine genügende Höhe und damit einen therapeutischen Effekt gewährleisten soll) ist es notwendig, um eine sichere Wirkung zu erzielen, dass z.B. innerhalb von 24 Std. 8 i.m. Injektionen verabreicht werden. Die Patienten empfinden das Aus-dem-Schlafgerissen werden und die vielen Injektionen als unangenehm und bei Kindern stösst man aus den gleichen Gründen auf Widerstand und begreiflicherweise auf noch weniger Verständnis. Ferner bedeutet es auch eine Mehrbelastung für das Pflegepersonal.

In Bezug auf den therapeutischen Mindestblutspiegel sei noch auf die Ausführungen von LINNEWEH (27) und GOCKELL und SPRENGER (28) hingewiesen, die niedrigere und kürzere Blutspiegelwerte bei jüngeren Menschen fanden und empfehlen, bei Patienten unter 30 Jahren höhere Dosen als bei älteren zu verabreichen.

Bei verschiedenen Krankheiten sind die Penicillinblutspiegelwerte verschieden hoch (29). So haben Sympathikotoniker (Hyperthyreose) niedrigere und kürzere, nach 12 Std. unter 0,044 E/ccm absinkende, und Vagotoniker (Hypothyreose) nach 24 Std. noch über 0,1 E/ccm höhere Werte gezeigt. Die Penicillinblutspiegelwerte lagen nach diesen Versuchen bei Ulcusträgern und Gastritikern im Bereiche des normalen. Hepatitis- kranke wiesen geringe Anfangswerte und langsames Absinken der Werte auf. Patienten mit Lebercirrhose und Carcinomkranke mit Metastasen liessen bereits nach 6 Std. einen starken Abfall der Penicillin-Blutspiegelkonzentration erkennen (es wurden 400 000 E. Aquacillin bei verschiedenen Krankheiten gespritzt).

Das häufige Injizieren stellte, wie schon oben erwähnt, keine Ideallösung der Penicillinapplikation dar und deshalb suchte man die Penicillinwirkung auf verschiedene Weise zu verlängern. Es gab grob gesehen nur zwei Möglichkeiten: einmal die lokale Resorption zu verzögern oder die Ausscheidung durch die Niere zu blockieren. TRUMPER u. HUTTER (30) berichten über eine Resorptionsverzögerung durch lokale Kälteapplikation vor und nach der i. m. Injektion von Penicillin an der Injektionsstelle durch Eisbeutel. Es wurden zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Blutspiegels anstatt 8-12 nur 2-3 Injektionen innerhalb von 24 Std. benötigt. Durch Flüssigkeitsbeschränkung kann man ebenfalls die Penicillinwirksamkeit verlängern, was für die Kiefer- und Gesichtschirurgie, wo man doch gerade bei den schweren Penicillin-bedürftigen Fällen, wie z.B. Frakturen des Ober- und Unterkiefers, auf flüssige und halbfüssige Nahrung angewiesen ist, von vornherein unpraktisch ist.

Da von dem zugeführten Penicillin 80% durch die Tubuli sezerniert wird und nur 20% durch die Glomeruli filtriert wird, war es möglich, die Ausscheidung des Penicillins durch Substanzen zu hemmen, die die Ausscheidung des Penicillins durch die Tubuli konkurrierend blockieren. Diese medikamentöse Blockade der Nierenausscheidung von Penicillin wurde aber auf Kosten von Schädlichkeiten, die diese Mittel aufwiesen, erkauft (z.B. Caronamid, 4-Carboxyphenylmethansulfonamid). Sie wurden bald wieder verlassen, nachdem die Industrie eine Reihe von brauchbaren Depotpenicillinen auf den Markt gebracht hatte (21, 31).

Von den vielen Depotpenicillinen hat sich nur ein Teil durchgesetzt. Das heute meist verwendete und zuverlässigste ist das schwerlösliche Penicillin-

salz mit Procainzusatz. Die Depotwirkung beruht auf einer Resorptionsverzögerung, die durch Partikelgrösse und Depotzusätze wie Oleum arachidis, Bienenwachs, Aluminiummonostearat bedingt ist (32). DIMMLING und WEICHSEL (33) weisen darauf hin, dass Novocain-Penicilline, und ein solches ist Procain-Penicillin, mit Teilchengrössen von 6-38 μ noch durchaus eine günstige resorptionsverhindernde Wirkung ausüben können. Die mit ihm erzeugten Serumspiegel, der übrigens als Massstab für eine genügende Dosierung und Gewebsverteilung bis an den Ort der gewünschten Wirkung gilt, stehen nur wenig hinter den Serumkonzentrationen zurück, die durch Teilchen unter 5 μ hervorgebracht werden. Sehr gut bewährt haben sich die Kombinationspräparate von 75% schwerlöslichem kristallisiertem Procain-G-Penicillin und 25% gepuffertem kristallisiertem Penicillin-G-Natrium, das für einen genügend hohen Initialblutspiegel sorgt, während das Procain-Penicillin die Depotwirkung gewährleistet. Verschiedene Verfasser sprechen sich für eine genaue Indikation von leicht- und schwerlöslichen Penicillinen aus (21, 34). LENDLE u. WEIGMANN (19) bezweifeln die ausreichende Höhe der Serumkonzentration bei Depotpenicillinen, auch des Procain-Penicillin, um einen therapeutischen Dauereffekt zu erzielen.

Um die Procain-Allergien, die für einen Teil der Nebenerscheinungen bei Anwendung von Procain-Penicillin verantwortlich zu machen sind, auszuschalten, werden Depotpenicilline mit Zusatz von Antihistamin-Substanzen hergestellt, z.B. Neopenyl Grünenthal, dem das Antihistaminicum 1-p-Chlorbenzyl-pyrrolidyl-methyl-benzimidazol zugesetzt ist (35, 36). Ein 72 Std. wirksames Depot-Penicillin hat die Firma Bayer im Tardocillin comp. auf den Markt gebracht.

Eine besondere Applikationsart für Penicillin ist die i.v. Dauertropfinfusion, die aber gegenüber i.m. Injektionen keinen Vorteil aufweist. Ferner wird verschiedenerseits eine intraarterielle Penicillin-Injektion bei besonders infausten Fällen als ultima ratio empfohlen (bei Oberkiefer- und Unterkieferosteomyelitis in die Art. carotis ext., ebenso bei Sinusthrombose und Meningitis) (37, 38).

In der folgenden Tabelle sind die zur parenteralen Verabreichung gebräuchlichen Penicilline und Depotpenicilline aufgeführt (21).

Tabelle III: Penicillin-Präparate für parenterale Anwendung

Penicillin	<u>Blutspiegel nach 300 000 I.E. pro die i.m.</u>		Bemerkungen
	"optimal"	"ausreichend"	
	(ab. 0,21 E)	(ab. 0,03 E)	
	Penicillin / ccm / Serum		
	Std.	Std.	
1. Penicillin G Natrium-, K.- oder Ca.-Salze	bis 3	bis 4	Anwendung: 1. Erzielung von P.-Serum-Konzentrations- spitzen bei schweren Infekten (i.m., u. i. v.). 2. lokal: Intrapleurale, intraartikulär, intraperitoneale, intraarteriell, intra- tracheal, lok. Injektion, Inhalation, intrathekal. 3. Orale Gabe
2. Procain-P. kombiniert mit P.-G. (75 % Procain-P + 25 % P.-G.)	9-14	14-18-24	Rascher hoher Initialspiegel, über 16-24 Std. Depotwirkung. Einleitung der P.-Therapie
3. Procain-P. für wässrige Suspensionen. Procain-P. suspendiert gebr. fertig	10-16	16-24-26	Geeignet zur Weiterführung der P.-Therapie mit reduzierter Dosis. Günstigere Depot- wirkung als bei komb. Präparaten
4. Procain-P. in ölgiger Suspension	6-12	24-36	Zur Behandlung von Geschlechtskrankheiten. Bei akuten allg. Infektionen nicht geeignet, da zu niedrige Serumkonzentr.
5. Procain-P. in ölgiger Suspension mit 25% Aluminium- monostearat	6-12	(48)-96	Wie bei 4.

Die orale Verabreichung ist ausführlich untersucht worden. Hinderlich sind die Magensäure und die Alkalität des oberen Duodenum, denn pH-Schwankungen gegenüber ist Penicillin sehr empfindlich. Wird Penicillin mit einer Puffersubstanz vermischt, z.B. Zitraten, Magnesiumhydroxyd so ist eine 20 %ige Absorption erreicht (39).

Penicillin sollte mehrere Std. nach und nicht früher als 30 min. vor dem Essen gegeben werden.

Ein vollwirksames, von der Magensäure selbst bei Hyperacidität nicht zerstörbares orales Penicillin ist die Penicillin-V-Säure. Sie kommt in Tabletten zu 100 000 E auf den Markt und ist vorteilhaft mit Triplesulfonamiden kombiniert. Die Firma Kundl, Tirol stellt es als Ospan und die Firma Bayer, Leverkusen als Oratren und mit Sulfonamiden kombiniert als Sulfa-Oratren her. Das orale Penicillin hat den Vorteil, dass es weniger häufig Sensibilisierung hervorruft als das parenteral verabreichte und keine Veränderung der Darmflora, wie die Breitspektrum-Antibiotika verursacht, weil es gegen Coli, also gramnegative Keime weniger stark wirksam ist. Die Resistenzbildung stimmt mit der der parenteral zu verabreichenden Penicillinen überein.

Ich möchte noch auf 2 Mittel Bezug nehmen, die die Penicillin-Wirkung verbessern helfen und im Stande sind, die Abszessmembranen und fibrinöse Gewebsbarrieren aufzuschliessen. Es handelt sich um Streptokinase und Streptodornase. Ersteres ist ein Streptokokkenfibrinolysin und das andere ein echtes Ferment (Streptomycin wird durch beide unwirksam). HALSE u. BRAUN (40) bringen einen klinischen Bericht über die Anwendung in der septischen Chirurgie und über gute Erfolge bei der Verflüssigung von fibrinösen Membranen. Die Mittel sind imstande, das Desoxyribonucleoproteid, den Hauptbestandteil der Abszessmembranen und des Eiters abzubauen. MILLER u. LONG (41) bringen Hinweise zur Verwendung von Streptokinase und Streptodornase bei der Behandlung antrooraler Fisteln. Die Firma Lederle, New York, hat mit der Varidase eine Kombination von 100 000 E Streptokinase und 25 000 E Streptodornase für lokalen und oberflächlichen Gebrauch in den Handel gebracht. Es wird in steriler Pulverform geliefert und kann in physiologischer NaCl-Lösung und Aqua dest. aufgelöst werden.

Neben Penicillin gewinnen auch die moderneren Antibiotika in der Thera-

pie der entzündlichen Erkrankungen der Kiefer- und Gesichteweichteile immer mehr an Bedeutung. Es sollen deshalb ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften, Dosierung, Verabreichungsformen, therapeutischen Mindestblutspiegelwerte, Ausscheidung, ihre Nebenerscheinungen und ihre antagonistische, bzw. synergistische oder additive Wirkung untereinander und in Kombination mit Sulfonamiden auf den folgenden Seiten besprochen werden.

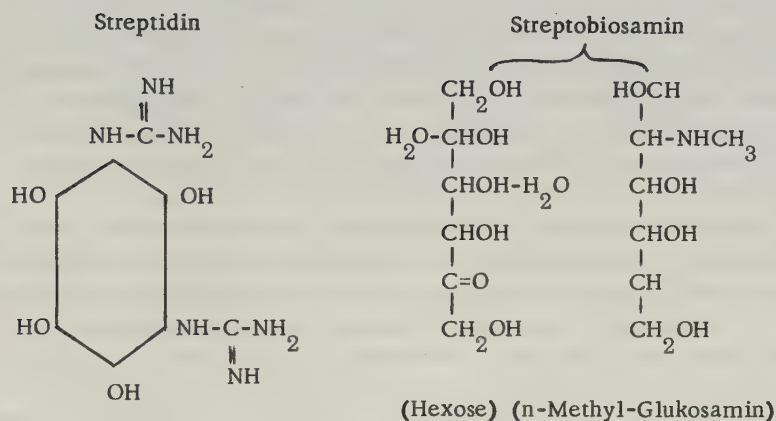
b. Streptomycin

Streptomycin wurde aus dem Strahlenpilz *Streptomyces griseus* von SCHATZ, BUGIE und WAKSMAN 1944 gewonnen. Die Wirksamkeit bezieht sich auf grampositive und gramnegative Keime, sowie auf säurefeste Stäbchen und ist aus dem Spektrum zu Beginn der Arbeit im einzelnen zu entnehmen.

Die offizielle "s"-Einheit ist die Wirkungsmenge, die in einem mg einer reinen kristallinen Streptomycynbase enthalten ist. Die "L"-Einheit ist gleich 1000 s-Einheiten. Beide werden gewonnen durch die Auflösungsmethode, angewandt gegenüber einem Standardstamm von *E.coli*.

Der Wirkungsmechanismus des Streptomycins in vitro besteht nach DUBOS in einer Beeinflussung des Stoffwechsels und der Vermehrung der Bakterien durch Hemmung lebenswichtiger Enzyme. Die in vivo-Verhältnisse sind unbekannt. Saure Gewebsreaktion, wie sie z.B. bei entzündlichem und käsigem Gewebe herrscht, (etwa pH 6,2 - 6,5) soll die Wirksamkeit vermindern.

Streptomycin ist eine starke organische thermostabile Base und besteht aus:



Klinisch hat sich nur das Streptomycin-Sulfat und das Dihydrostreptomycin-Sulfat bewährt. Die Applikationsart der Wahl ist die intramuskuläre Injektion. Streptomycin kann auch i.v. injiziert werden, diese Anwendungsart ist aber ungebräuchlich. Lokal wird es im sauren Milieu leicht unwirksam. Intralumbal kann nur Streptomycin-Sulfat, nicht aber Dihydrostreptomycin-Sulfat gegeben werden (50-100 mg in 24 Std.) (42). Peroral wird Streptomycin nicht resorbiert, von der Salzsäure des Magens wird es zerstört. Bei hohen peroralen Gaben durch Geloduratkapseln vor der Salzsäure des Magens geschützt, wird es in den Faeces fast vollständig wiedergefunden (43). Bei i.m. Gaben findet es sich zu 65%, bei i.v. Gaben zu 90% im Harn wieder (21). Im Plazentarkreislauf erscheint es mit 50% der Blutspiegelwerte der Mutter und ist in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Ausscheidung in der Niere ist hauptsächlich an die Glomeruli gebunden. Doch auch über die Galle wird das Streptomycin ausgeschieden. Durch ausscheidungshemmende Substanzen wie Carinamid und Benemid wird es nicht zurückgehalten. Aber bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz ist die Möglichkeit der Erreichung neurotoxischer Konzentra-

tionen gegeben und deshalb ist bei diesen Patienten grösste Vorsicht am Platz.

Die Verabreichung wirksamer Dosen in der Behandlung ansprechbarer Infektionen bei i. m. Anwendung und während kurzer Zeitperioden, die eine Woche nicht überschreiten, haben keine toxischen Begleiterscheinungen. Grosse Dosen können schon nach kurzer Zeit Anorexie, Kopfschmerz und Übelsein hervorrufen, ausserdem Brechreiz, Blutdrucksenkungen und Vertigo. Die schwerste toxische Schädigung stellt die Vertigo dar, die der Schädigung des vestibulären Anteils des 8. Hirnnerven zuzuschreiben ist. Es kann auch Tinnitus und Taubheit auftreten als Zeichen einer cochlearen Schädigung. Die Symptome können selbst bei sofortigem Absetzen des Medikamentes fortbestehen ohne je wieder zu verschwinden. Der Verlust des Gehörs ist weniger oft von Dauer. Wenn die vestibuläre Schädigung bei einer Dosis von 2 g pro Tag auftritt, so ist die Möglichkeit der dauernden Schädigung grösser als bei der Dosis von 1 g pro Tag. Daraus geht schon hervor, dass Streptomycin und seine Derivate keine therapeutischen Mittel für triviale Erkrankungen sind und nicht angewendet werden dürfen ohne genaues Wissen über die Art der Infektion, sowie die Resistenzbestimmung in vitro. Histaminartige Reaktionen können ebenfalls auftreten, und man glaubt, dass sie auf Verunreinigungen zurückzuführen sind.

Der therapeutische Wert des Streptomycins beruht auf seiner Wirksamkeit bei der Behandlung Penicillin- und Sulfonamidresistenter Infektionen, sowie gegenüber gramnegativen Bakterien, dem grampositiven Enterococcus und dem säurefesten Tuberkelbazillus. Es ist nicht wirksam bei Virus- oder Pilzkrankungen. Wie Penicillin, aber im Gegensatz zu Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin, ist es sowohl baktericid als auch bakteriostatisch. Die Entwicklung ständiger Resistenz kann innerhalb einer Woche auftreten, sodass für schnelle entsprechende Plasmakonzentrationen Sorge zu tragen ist, die 2-4 mal so hoch wie die in vitro wirksamen Konzentrationen sein müssen. Auch können sich Stämme entwickeln, deren Wachstum durch Streptomycin gefördert wird, sodass sich der Prozess bei weiterer Verabfolgung verschlimmert.

Streptomycin ist im Handel in Form von Salzen, die in destilliertem Wasser, isotonischer Kochsalzlösung oder in 2 %iger Lösung von Procainhydrochlorid gelöst werden können. Die resultierende Mischung kann i. m. oder als Instillation gegeben werden, der Zusatz von Procain schaltet die sonst

häufigen Schmerzen am Ort der Injektion aus. Die Lösungen sind verhältnismässig stabil und bleiben es bei Raumtemperatur für einen Monat bei nur geringer Wirkungseinbusse.

Bei Allgemeininfektionen wurden 1-4 g pro Tag als genügend und nicht toxisch gefunden. Man sollte an einer Körperstelle nicht mehr als 2 ccm injizieren und Deltoid, Glutäal und Schenkelmuskulatur wechselweise verwenden. Für örtliche Instillationen werden Lösungen von 1-10 mg pro ccm verwenden.

Wie oben erwähnt, haben sich nur zwei Streptomycinarten bewährt. Als erstes fand das schwefelsaure, wasserlösliche Salz der Streptomycinbase Eingang in die Therapie, dann wurde das Streptomycin in gereinigter und verbesserter Form als Dihydrostreptomycin-Sulfat in den Handel gebracht.

Dihydrostreptomycinsulfat weist folgende Vor- und Nachteile auf: Es ruft Streptomycin-Antagonisten (Cystein, oxydierende und reduzierende Mittel, saures Milieu u. a.) nicht zerstört. Es darf aber wegen der Gefahr neurotoxischer Erscheinungen nicht intralumbal gegeben werden. In diesem Fall greift man auf das Streptomycinsulfat zurück. Digydrostreptomycinsulfat ruft mehr Cochlearisschäden, Streptomycinsulfat mehr Vestibularisschäden hervor. Dabei sollen die Kerne dieser Nerven geschädigt werden. Im allgemeinen werden bei 1 1/2 g Streptomycin täglich, aufgeteilt in zwei Tagesdosen, bis zu einer Menge von 30 g insgesamt im allgemeinen keine Schädigungen des Cochlearis und des Vestibularis beobachtet (43). Die individuelle Empfindlichkeit der Patienten ist natürlich verschieden und beim Auftreten von Schwindel, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Ohrensausen und Hörstörungen muss das Mittel abgesetzt werden. Eine Wiederherstellung ist nach rotatorischer und calorischer Unerregbarkeit der Nerven nicht zu erwarten. Schäden können ein- oder beidseitig auftreten (44).

Bei der Kombination von Dihydrostreptomycin-Streptomycin, die eine additive Wirkung beider Mittel bewirkt, kann durch die reduzierten Dosen die neurotoxische Wirkung hinausgeschoben werden.

Eine Resistenzsteigerung und eine Sensibilisierung tritt bei intermittierenden i. m. Gaben von Streptomycin verhältnismässig rasch auf. Es werden

zwei Arten der Resistenzsteigerung beobachtet: einmal die plötzliche und sprunghafte nach DEMERC (45), die bei den Antibiotika üblich ist. Man kann diese Bakterienresistenz bei Streptomycin durch Kombination mit Viomycin oder nicht tuberkulostatika verzögern. Die Resistenz gegenüber Tuberkelbakterien ist nicht reversibel (46).

Läuft die Infektion trotz Streptomycinbehandlung nach 4-5 Tagen weiter, dann kann mit Sicherheit eine Resistenz gegenüber Streptomycin des für die Infektion verantwortlichen Erregers angenommen werden und weitere Behandlung ist zwecklos. Durch Blut und Serum kann die Resistenz auf das 8-fache gesteigert werden, nicht aber durch Eiter (42).

Die Sensibilisierung tritt bei Streptomycin sehr rasch ein und kann zu lebensbedrohlichen Schockzuständen führen. Selbst das Personal, das mit Streptomycin häufig in Berührung kommt, kann von einer Kontaktdermatitis befallen werden (47,48). Die Allergisierung tritt nach 1-3 Monaten auf und kann so heftig sein, dass die betroffenen Personen für immer dem Mittel ferngehalten werden müssen. Als Prophylaxe ist ein Augen- und Handschutz für das Pflegepersonal empfohlen worden. Um einem anaphylaktischen Schock zuvorzukommen, wird bei jedem mit Streptomycin zu behandelnden Patienten die Lappchenprobe (1:10) oder intrakutane Injektionen von 10-100 E Streptomycin als Intrakutantest vorgeschlagen. Es soll damit vermieden werden, dass bei einem bereits vorbehandelten, also eventuell sensibilisierten Patienten eine allergische Reaktion ausgelöst wird.

Bei i. m. Gaben wird Streptomycin zwar auch manchmal in therapeutischen Dosen im Liquor gefunden, aber zuverlässiger ist bei eitriger oder spezifischer Meningitis eine intralumbale Applikation. 50-100 mg über 24 Std. stellen eine ausreichend hohe Dosis dar, da bei eitriger Meningitis die Blut-Liquorschranke aufgeschlossen ist.

Bei i. m. Gaben tritt nach 1-2 Std. der Maximalblutspiegel auf, nach 12 Std. muss die Injektion erneuert werden. Streptomycin sollte für besonders schwere akute Krankheitsfälle reserviert bleiben. Die lokale Anwendung ist wegen der raschen Sensibilisierung (Kontaktdermatitis) nicht indiziert. Die Applikationsart der Wahl ist die Mischung von Strepto- und Dihydrostreptomycin. Die Konzentration der Lösung soll 300-500 mg pro ccm nicht überschreiten. 2-3 ccm Gesamtvolumen bei 1 g sind ausreichend. Die Tagesdosis soll nicht unter 0,5 und nach Möglichkeit nicht über 1,5 g

liegen. Wir haben bei den mit Streptomycin behandelten Fällen, bis auf einen, der nach 8 g Gesamtverabreichung von Streptomycin (1 g Tgl.) heftiges Erbrechen bekam, das nach Absetzen des Mittels spontan aufhörte, keine Nebenerscheinungen beobachten können. Ulceröse Tuberculose des Mundes, fast durchwegs Sekundärinfektion nach pulmonalem spezifischen Prozess können mit 2 g tgl. Streptomycin zur Abheilung gebracht werden.

Bei der Behandlung infektiöser Erkrankungen des Kiefer- und Gesichtsbereiches findet Streptomycin besonders in Kombination mit Penicillin (Supracillin, Grünenthal; Misco Mycin, Bayer) (Scheromycin, Schering; Stellamycin, Höchst; Amphomycin, Deutsche Novocillin-Ges., u.a.) Anwendung. Im allgemeinen soll es nach 4-5 Tagen erfolgloser Behandlung abgesetzt werden, weil dann eine Resistenz anzunehmen ist. Streptomycin soll grundsätzlich nur für akute lebensbedrohliche Fälle und für kurze Zeit wegen der raschen Resistenzsteigerung und Sensibilisierung gegeben werden und erscheint für alle chronischen Prozesse ungeeignet. Es gilt in der Behandlung der spezifischen Meningitis und der spezifischen Prozesse überhaupt neben anderen Tuberkulostatika als brauchbarstes Antibiotikum und soll solchen Fällen vorbehalten bleiben.

c. Neomycin

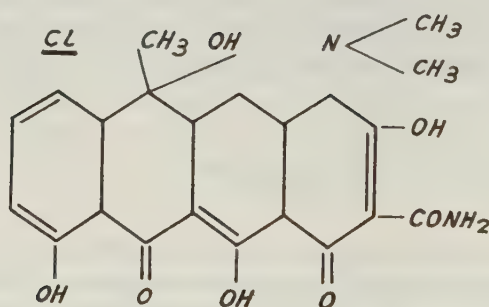
Neomycin wurde aus *Streptomyces fradiae* nach bei Gewinnung von Streptotricin und Streptomycin gewohnten Methoden gewonnen und 1949 erstmals beschrieben. Das Wirkungsspektrum bezieht sich vornehmlich auf gramnegative Keime, aber auch auf Tuberkelbazillen. Es stellt eine weisse, wasserlösliche Substanz dar und hat die Eigenschaften einer Base. Es wird in WAKSMAN-Einheiten angegeben. 1 W.E.=3,3 $\frac{1}{2}$ Neomycin-Base = 5 $\frac{1}{2}$ Neomycinsulfat. Da Neomycin parenteral bei 1 g tgl. über 7 Tage bereits Nebenerscheinungen in Bezug auf den Stato-acusticus und in Bezug auf die Nieren macht, wird es zur lokalen Behandlung empfohlen. In allen Vehikeln, auch in Salben, behält es seine Aktivität und eignet sich deshalb besonders zur Behandlung von infektiösen Haut- und Schleimhauterkrankungen, auch infizierter Verbrennungen. Es werden keine allergischen- oder Reizerscheinungen beobachtet. Der

Streptococcus hämolyticus eignet sich nicht zur Behandlung. Besonders die resistenten *Staphylokokkenstämme*, *Proteus* und *Pyocyaneusbakterien* sprechen auf die Behandlung gut an. Es wird zur Aerosoltherapie 0,5 g in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung (2 mal tgl.) empfohlen. Im Handel sind Lösungen von 5 mg/ccm, Puder 5 mg/g, Salben 5 mg/g, Pastillen zu 5 mg.

d. Tetracycline

1. Aureomycin

Strukturformel:



Aureomycin (Chlortetracyclin).

Aureomycin wurde von DUGGAR 1948 aus dem Strahlenpilz *Streptomyces aureofaciens* dargestellt. Es stellt eine amphotere Substanz dar und wird als gutlösliches Hydrochlorid in den Handel gebracht.

Es wurde wirksam gefunden bei Rickettsien-Erkrankungen, Lymphogranulom, Psittacosis, primär atypischen Pneumonien, grampositiven und gramnegativen Bakterien, akuter Brucellose und gewissen Protozoen-

Erkrankungen. Es ist von besonderem Wert bei der Behandlung vieler Penicillin-resistenter grampositiver Kokken und gramnegativer Bazillen, ist jedoch unwirksam gegen *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Aureomycin-Wirkung beruht auf einer Blockierung der Sulfhydrylhaltigen Fermente, insbesondere des Coenzym A. Nähere Einzelheiten sind aber nicht bekannt. Als kristalline Substanz ist Aureomycin sehr stabil. Als Hydrochlorid ist es nur in saurem Milieu und bei bestimmter Temperatur länger haltbar. Bei pH-Verschiebungen nach der neutralen und nach der alkalischen Seite ist Aureomycin sehr empfindlich und verliert bei Temperaturen über 40°C stark an Wirksamkeit. Die Standardisierung des Aureomycins erfolgt nach Gewichtseinheiten und als Massstab gilt die Aureomycinbase. Die Resistenzsteigerung gegenüber Aureomycinempfindlichen Erregern erfolgt nur langsam. Innerhalb der Tetracycline besteht eine Kreuzresistenz, die sich aber auf Chloramphenicol nicht bezieht, nur gelegentlich bei gramnegativen Keimen kann eine solche beobachtet werden.

Nach oralen Gaben (die Tagesdosis liegt etwa zwischen 1 und 2 g) steigt der Serum-Aureomycinspiegel nach einer Stunde auf therapeutisch wirksame Konzentrationen an und gleichzeitig ist auch im Speichel diese Konzentration erreicht. Sie liegt zwischen 0,5 bis 1,5 µg pro ccm Serum. Die üblichste perorale Applikation ist 250 mg in Kapseln 6 stdl. Intravenöse Gaben sollen auf lebensbedrohliche Fälle beschränkt bleiben, wobei Einzeldosen von 100 bis höchstens 500 mg i.v. gegeben werden. Gegenüber der peroralen Verabreichung ist eine 6-8 fach kleinere Menge von Aureomycin zur Erreichung der notwendigen Blutspiegelkonzentrationen notwendig. Die Blutliquorschranke, die Pleurabarriere und der Plazentarkreislauf werden von peroralen und von i.v. Gaben durchbrochen, bzw. erreicht, und zwar können hier etwa 30% der Serumspiegelwerte erreicht werden. Ausgeschieden wird Aureomycin durch Harn, Faeces und Galle.

Seit Mai 1950 liegt Aureomycin in gereinigter Form vor, seitdem sind die gastroenterischen Nebenerscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, die früher von bis zu 50% der behandelten Patienten berichtet wurden, auf etwa 20-30 % zurückgegangen, es handelt sich dabei einerseits um toxische Reizung der Magen-Darmschleimhäute, andererseits um eine Veränderung der Darmflora und hier besonders um das

Übergewicht der Aureomycin-unempfindlichen Bakterien und Pilze, wie *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Monilia albicans* u.a.. Ferner spielen die Mangelercheinungen des Vitamin B-Komplexes, Vit. K. und C eine Rolle. Unter der Aureomycin-Therapie kann ein Überwiegen der Sprosspilze in der Mundflora zustande kommen und zu Nebenerscheinungen führen. Allergische Reaktionen können wie bei Penicillin auch bei den Tetracyclinen auftreten, z.B. Erytheme, urtikarielle Ausschläge, Pruritus vulvae et ani, sogar über Todesfälle wurde berichtet. Die Schleimhautreaktionen werden säurebildenden Hefen und Vitaminmangel zur Last gelegt.

Intrathekal ist Aureomycin kontraindiziert, rektal wird es schlecht resorbiert, intramuskulär ist die Applikation sehr schmerzhaft.

JAKOBS hat die ersten erfolgreichen Behandlungen der Infektionen der Mundhöhle mit Aureomycin durchgeführt. KRASSE klärte die Frage, ob man mit lokaler Anwendung von Aureomycin die aerobe Bakterienmundflora verringern könnte, wie lange diese Wirkung daure und welche Zeit sie erfordere. Er stellte dabei fest, dass eine quantitative Hemmung der Mundbakterienflora nach Einlegung einer 15 mg-Tablette Aureomycin in das Vestibulum oris erfolgte. Innerhalb 48 Stunden war der alte Zustand wieder erreicht. Die maximale Wirkung wurde nach 5-8 Std. nach der Verabreichung festgestellt. Aureomycin wurde von ihm als brauchbares Prophylaktikum bei Darmoperationen, z.B. zur Keimfreimachung des Darmes (15 mg alle 6 Std.) empfohlen.

LEVADITI u. Mitarb. wiesen nach, dass Aureomycin auf Fleckfieber-rickettsien und Psittakosisvirus hemmend wirke, sie konnten eine Hemmung in vivo und in vitro auf andere Viren, wie Herpes-Virus, Encephalitis-Poliomyelitis-Virus, Lymphogranulomatose und Pocken-Virus aber nicht beobachten. Wenn dennoch einige Autoren über eine Viruswirkung von Aureomycin berichten, ist es in vielen Fällen die von TILLOTSON u. Mitarb. im Tierversuch bewiesene antipyretische Wirkung des Aureomycins oder die Ausschaltung von Mischinfektionen, die die vermeintliche Wirkung vortäuschen. BERBIC berichtet über die Implantation von Aureomycin in Extraktionswunden. Er verwendete 50 mg Tabl. von löslichem Aureomycin und konnte weniger häufig Zersetzungen des Blutcoagulums in den Alveolen und das Auftreten postoperativer Schmerzen und Schwellungen in der ersten Woche nach der Extraktion beobach-

ten. Auch Fremdkörperreaktionen wurden nicht festgestellt. Vorhandensein von Spuren von Aureomycin schien die Heilung nicht zu beeinflussen. BRANZI u. KOVACZ weisen auf die guten Erfolge mit Aureomycin bei der Prophylaxe und Therapie der Alveolitis hin. Die Häufigkeit dieser Erkrankung wird zwischen 0,94 bis 2,9 % (ASCHER 0,94%, WEINER 0,47%, KROGH 2,9%) angegeben.

CIPES verwendete Aureomycin-Paste für Zahnfleischtaschen mit ausgezeichnetem Erfolg. Die im Handel befindlichen Aureomycinkegel enthalten 5 mg kristallines Aureomycin-hydrochlorid, 1 mg Benzocain und 11 mg Mannit. Verschiedene Autoren weisen darauf hin, dass bei lokaler Anwendung von Aureomycin bei der Behandlung von Mundschleimhautinfektionen die möglichen gastrointestinalen Nebenerscheinungen wegfallen. Die Tatsache aber, dass bei peroralen Gaben eine Stunde nach Verabreichung bereits die Höchstkonzentration, dem Serumspiegel entsprechend, im Speichel auftritt, und oft nur 2 bis 3 Tage Tagesdosen von 1-2 g zur Beherrschung von selbst schwersten Stomatitisfällen notwendig sind und die perorale Applikation eine sichere Wirkung verspricht, sind verschiedene Autoren der Ansicht, die geringfügigen gastrointestinalen Nebenerscheinungen, die gelegentlich auftreten, in Kauf zu nehmen und lieber peroral zu behandeln. Es sind somit sowohl die Bekämpfung der Infektion vom Blutwege her, als auch über die Speichelkonzentration durch Aureomycin gewährleistet. Bei der lokalen Behandlung dagegen, ist oft nur eine kurzfristige Wirkung auf den Infektionsherd ausser bei besonderer Applikationstechnik, gegeben. Die Tetracycline sind als Mittel der Wahl bei der Behandlung der infektiösen Erkrankungen der Mundschleimhaut und der schweren phlegmonösen Prozesse im Kiefer- und Gesichtsbereich anzusehen. Ihr Spektrum ist breiter als das der Kombination von Penicillin und Streptomycin.

Applikationsarten und Richtlinien zur Aureomycintherapie:

1. Die orale Gabe von Aureomycin ist die übliche Anwendungsart. Es ist empfehlenswert Aureomycin stets nach dem Essen zu geben. Pro Einzeldosis sollte nicht mehr als 250 mg mit etwas Milch oder Tee (1 ccm Flüssigkeit pro 1 mg Aureomycin) verabreicht werden. Treten trotzdem Unverträglichkeitserscheinungen auf, so kann die Einzeldosis auf 100 oder 50 mg bei entsprechend mehrmaliger Verabreichung mit kürzeren Intervallen reduziert werden.

Die Intervalle zwischen den Einzelgaben sollen 6, bzw. 8 Stunden (Nachtpause) nicht überschreiten. Es ist empfehlenswert, die Dosierung vor der Nachtpause etwas zu erhöhen. Nach Entfieberung kann die Therapie mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden. Im Handel sind Kapseln zu 50, 100 und 250 mg.

Die Beigabe von Absorbentien und Antacida ist kontraindiziert, da die Resorption von Aureomycin dadurch reduziert wird.

Die Gabe von hohen oralen Anfangsdosen ist im allgemeinen nicht empfehlenswert, da das Resorptionsoptimum mit 250 mg erreicht ist und bei Überdosierung nur die Gefahr von Magenschleimhautreizungen, sowie einer unrationellen Steigerung der Stuhlkonzentration besteht.

Vorwiegend für die Kinderpraxis steht Aureomycin in folgenden Zubereitungen für die orale Anwendung zur Verfügung:

- a) Aureomycin-Schokoladenpulver (Spersoids) Packungen mit 0,6 und 1,25 g.
- b) Aureomycin-Calcium-Tropfen, Flaschen mit 20 ccm (= 2 g).
- c) Aureomycin-Calcium-Sirup, Flaschen mit 120 ccm (= 3,75 g).

2. Die intravenöse Gabe von Aureomycin ist empfehlenswert:

- a) wenn orale Gabe nicht möglich oder nicht angezeigt ist;
- b) wenn bei foudroyantem Krankheitsverlauf rasch hohe Konzentrationen erreicht werden müssen.

Folgende Punkte müssen beachtet werden:

- a) Zubereitung der Injektionslösung stets direkt vor Gebrauch!
- b) Lösungsmittel (Aqua bidest., oder physiol. Kochsalzlösung, bzw. 5 %ige Traubenzuckerlösung).
Keine Lösungsmittel mit Erdalkalisalzen und Schwermetallionen, da Gefahr unlöslicher Aureomycinsalze.
- c) Sorgfältige Verdünnung: 10 ccm Lösungsmittel pro 100 mg Aureomycin. Konzentration bei intravenöser Injektion: 1 %ige Lösung bei Dauertropfinfusion, 0,1 %ige Lösung. Tropfdauer nicht länger als 2, maximal 4 Std-Inaktivierung! pH der Lösung etwa 8,3.
- d) Langsame Injektion: 100 mg Aureomycin innerhalb von 5 Minuten.
- e) Dosierung: Maximale Einzeldosis ist 500 mg - bei 750 mg und mehr sind schwere Reaktionen zu erwarten.
- f) Nebenerscheinungen-Thrombophlebitiden- sind auch bei sorgfältiger Applikation nicht immer zu vermeiden und können in etwa 10% beobachtet werden. Sobald wie möglich sollte auf die orale Darreichungsart übergegangen werden.

3. Da intramuskuläre Gaben äusserst schmerzhaft sind, sind sie ebenso wie lokale Instillationen kontraindiziert.

4. Die intrathekale Anwendung von Aureomycin ist als kontraindiziert anzusehen.

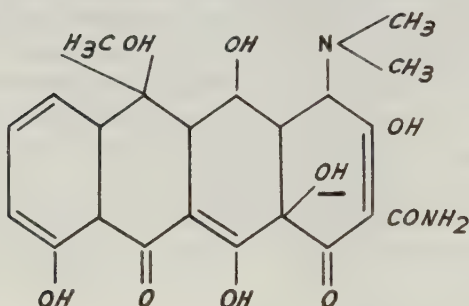
5. Rektal gegeben, wird Aureomycin - auch bei erheblicher Überdosierung - nur gering und unzuverlässig resorbiert. Die Nebenerscheinungen sind beträchtlich. (Schmerzen, Tenesmen, Stuhldrang und lokale Schleimhautreizung). Die Applikationsart ist daher nicht empfehlenswert.

6. Zur lokalen Anwendung ist Aureomycin in folgenden Handelsformen erhältlich: Salbe, Augen-, Nasen-, Ohrentropfen, Augensalbe, Pharyngetten und Pastillen. Dentalpaste und -Puder, Wund- und Vaginalpuder, Vaginal-Suppositorien sowie wasserlösliche Tabletten zur Zubereitung von Lösungen (0,5 - 1 % wässrige Lösung).

Aureomycinpräparate für lokale Applikationen besitzen meist einen Zusatz von Farben, das eine fungistatische Wirkung aufweist, zur Verhütung des Überwucherns durch *Candida albicans*.

7. Eine Kombination von Aureomycin (125 mg + Sulfothiazin, Sulfo-
merazin und Sulfamethazin (jeweils 167 mg) in Tablettenform liegt
neuerdings als in "Aureomycin-Triple-Sulfat" vor.

2. Terramycin



Terramycin (Oxytetracyclin)

WOODWARD hat für Aureomycin, Terramycin und Achromycin den Sammelbegriff Tetracycline wegen des 4-Ringsystems der chemischen Konstitutionsformel vorgeschlagen. Terramycin hat dasselbe Wirkungsspektrum wie Aureomycin und Chloromycetin. WINTER (49) fand Terramycin besser geeignet als Penicillin in der Behandlung von Infektionen der Mundhöhle, wegen seiner Wirksamkeit gegenüber gram-negativen Keimen der Coli-Gruppe.

Das Terramycin, eines dieser Tetracycline, die alle ähnliche chemisch-biologische Eigenschaften aufweisen, wurde von FINLAY 1950 aus *Streptomyces rimosus* isoliert. Es stellt wie Aureomycin eine schwache Base dar, die in Substanz eine schwefelgelbe Farbe hat und als Hydrochlorid und Natriumsalz in den Handel kommt. Bei pH 7 ist es schwer wasserlöslich, durch Zusatz von Säure bei pH 7 oder NaOH bei pH 8,5 kann es leicht

gelöst werden. Ferner ist kristallines Terramycin in Äthanol, Methanol, Aceton und Propylen-glycol löslich. Im Gegensatz zu Aureomycin ist Terramycin in trockenem Zustand sehr stabil. Bei höheren Temperaturen (50°) verliert es nicht an Wirksamkeit. Es kann bei Zimmertemperatur monatelang aufbewahrt werden ohne inaktiviert zu werden. Bei 0° ist es in wässriger saurer Lösung 30 Tage, bei alkalischer Lösung 7 Tage haltbar. Bei längerer Aufbewahrung wird es hydrolysiert und es entsteht wieder amphoterer Terramycin, das Verfärbung aufweisen kann. Auch unter Serumzusatz bleibt Terramycin-Hydrochlorid genau so wie in wässriger Lösung gleichermassen stabil. Aufbewahrung der Lösung bei 100° führt nach etwa 1 Std. zu völligem Aktivitätsverlust, während 10 Minuten bei 80° (notwendige Zeitdauer zur Sterilisation von physiologischer Flüssigkeit, z.B. Urin) keinen bedeutenden Wirkungsverlust zur Folge hat. Wirkungsspektrum *in vitro* und Wirkungsmechanismus entsprechen dem des Aureomycins.

Eine Besonderheit, die auch andere Antibiotika, wenn auch in geringerem Masse aufweisen, ist die, dass die Verfütterung von 10 g Terramycin pro t Futtermittel bei Ferkeln einen Gewichtszuwachs von 18% ergibt.

Perorale Gaben von 50 mg pro kg erzeugen beim Erwachsenen einen Serumspiegel von 10 mg/ml. Bei höheren Dosen wird Terramycin auch im Liquor vorgefunden; es sind aber durch per os Gaben keine höheren Liquorwerte zu erreichen. I.m. und subcutan wird es, weil es Gewebsreizungen und Schmerzen verursachen kann, nicht verabreicht. Zur i.v. Injektion ist das Hydrochlorid als Glycerin-Natriumpuffer geeignet.

Die Nebenerscheinungen entsprechen denen des Aureomycins, sie werden durch gleichzeitige Gaben von genügend Flüssigkeit, vor allem Milch, und Vitamin-B-Komplex, Vit.K. und C. abgeschwächt. Adsorbentia, wie Tierkohle, Bolus alba, Aluminiumhydroxyd stören, bzw. schwächen die Wirksamkeit ab und sollen vermieden werden. Für die Behandlung von Zahnfleisch- und Schleimhauterkrankungen der Mundhöhle wird es in 3 %iger Dentalpaste auf den Markt gebracht, ferner in Lutschtabletten (D troches) und als Dentalconi zur Behandlung der Alveolitis. Auch gegenüber Terramycin wurden Bakterienresistenzen festgestellt, die aber wie beim Aureomycin nur sehr langsam anlaufen. KIMMIG hat im Verlaufe von 2 Jahren die Sensitivität von 271 Staphylokokkenstämmen auf die

verschiedenen Antibiotika geprüft und dabei 17% resistente Stämme gegenüber Penicillin, 8% gegenüber Aureomycin (Terramycin), 9% gegenüber Streptomycin, 11% gegenüber Aureomycin, Supracillin, und 32% gegenüber Globucid. Nach WRIGHT (50) beschreibt die Blutspiegelwerte nach intramuskulären Gaben bei 100 mg nach 1 bis 2 Std. 0,6 - 1,4 μ nach 4-6 Std. 2,2 - 1,7 μ und nach 8 Std. 1 μ pro ccm / Serum.

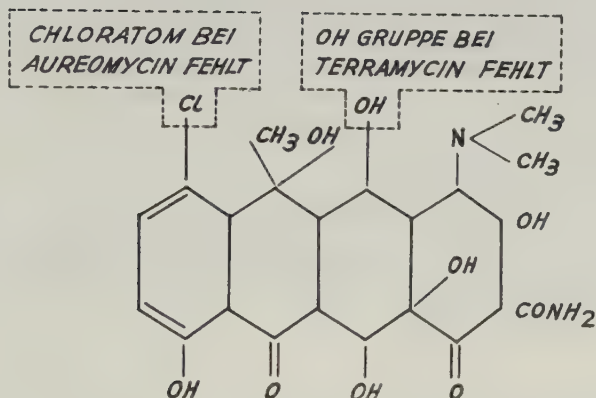
Tabelle IV

Terramycinblutspiegel nach peroralen Gaben. (51,52)

Gabe g	Terramycin-Serumkonzentrationen in μ / ccm Serum				Intervall 6 Std.
	1-2 Std.	3-4 Std.	6-8 Std.	10-12 Std.	wiederholt
0,1	1-1,5	1-1,5	1-0,5	0,5	1
1	2-2,5	2-3	3-2,5	2-0,5	2
2	1-3	3-5	4-3	4-3	4

Aus dem über die peroralen Gaben und der daraus resultierenden Serumspiegelwerte gesagt geht hervor, dass diese nach 6 Stunden absinken und dass dann eine neue Gabe von Terramycin notwendig wird, um den Spiegel nicht unter die therapeutischen Mindestkonzentrationen absinken zu lassen. Nach SCHOENBACH (53) beginnt die Ausscheidung von Terramycin im Harn nach einer halben Stunde. 11-15% der zugeführten Dosis kann nach 24 Std. wiedergewonnen werden.

3. Tetracyclin (Achromycin)



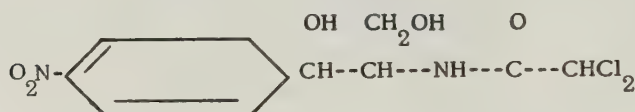
Tetracyclin (Achromycin)

Das Tetracyclin, bekannt als Achromycin (Lederle) wurde 1952 erstmals beschrieben (54). Achromycin unterscheidet sich von den übrigen Tetracyclinen durch Fehlen des 7-Chloratoms und der 5-Hydroxylgruppe. Es hat etwa die gleiche Wirksamkeit wie die anderen Tetracycline, lässt sich leichter lösen, ist stabiler, die Nebenerscheinungen sind geringer. Ein etwas länger anhaltender Blutspiegel wird beobachtet. Sonst gelten alle Bedingungen wie für die übrigen Tetracycline, Aureomycin und Terramycin. Über Nebenerscheinungen, besonders über die so gefürchtete Staphylokokkenenteritis wurde in neuerer Zeit von verschiedenen Autoren berichtet (55).

e) Chloramphenicol

Chloramphenicol (Chloromycetin) ist das einzige Antibiotikum, das bereits vor der gelungenen Synthese des Penicillins synthetisch hergestellt werden konnte. Es wurde von BURKHOLDER (56) und GOTTLIEB (57) aus *Streptomyces venezuelae* im Jahre 1947 im biologischen Verfahren gewonnen.

Die chemische Strukturformel ist folgende:



Chloramphenicol

(D(-)-therol-1-p-nitrophenyl-2-dichlor-acetylaminopropandiol-(1,3)).

Es wirkt bakteriostatisch bei therapeutischer Dosierung. Es kristallisiert in feinen Plättchen und Nadeln, ist farblos, in Wasser schlecht löslich, in organischen Lösungsmitteln lässt es sich leicht lösen. Als Substanz ist es jahrelang stabil. Bei pH 10 wird es rasch inaktiviert. Es weist so gut wie keine, bzw. eine sehr langsame Resistenzsteigerung auf und wirkt ausgezeichnet auf Penicillin-, Streptomycin- und Aureomycin-resistente Staphylokokkenstämme, sowie, was bemerkenswert ist, auf die meisten Proteusstämme. Die mittlere wirksame Serumkonzentration ist 10 µg pro ccm Serum. Bei 6 stdl. Gaben von 250 mg peroral können Serumwerte von 2-4 µg, bei 500 mg 6 stdl. 4-6 µg pro ccm und bei 1 g 6 stdl. Werte von 10-20 µg pro ccm Serum erzielt werden. Parenteral können keine höheren Serumspiegel als bei oralen Gaben erreicht werden. Chloramphenicol durchdringt die Blut-Liquorschranke mit 50% der Serumwerte, diffundiert in Pleura- und Peritonealflüssigkeit, es findet sich im fötalen Kreislauf, ebenfalls etwa in 50% der Serumwerte, sowie in der Muttermilch. Ausgeschieden wird es zu 90% durch die Nieren, durch die Galle und durch die Faeces.

Nebenerscheinungen wurden in Form von bitterem Geschmack, Verdauungsstörungen, Glossitis, Stomatitis und Pruritus beobachtet. Infolge der Schäden am hämatopoetischen System wird es in Amerika nur noch zur Behandlung des Typhus empfohlen. In Europa hat man weniger so schwere Blutbildveränderungen gesehen.

Die Maximal-Gesamtdosis bei Erwachsenen soll 26 g nicht überschreiten, bei Tagesdosen von 37, bzw. 50 mg pro kg Körpergewicht (bei etwa 70 kg entspricht es einer Behandlungsdauer von 10 bzw. 7 Tagen).

Zur oralen Therapie stehen Kapseln von Chloromycetin, Leukomycin (Bayer) zur Verfügung (zu 50 und zu 250 mg). Ohrentropfen 5 %ig (Leukomycin), Augensalbe 1 %ig (Leukomycin). Subcutan und intralumbal soll Chloramphenicol nicht gegeben werden. VIVARELLI (58) hat es zur lokalen Behandlung von torpiden Geschwüren und Ulcera mit Erfolg verwendet. FLINT, GILLIES u. REID haben es in Lösung von Propylenglykol zur Bekämpfung Penicillin- und Streptomycin-resistenter Erreger zur Wundbehandlung vorgeschlagen.

Als Mittel der Wahl gilt Chloramphenicol, wie schon erwähnt, bei der Behandlung des Typhus abdominalis. Über Erfolge wird in neuerer Zeit von verschiedenen Autoren berichtet (59-61).

f. Bacitracin

Aus *Bazillus subtilis* wurde 1945 das Bacitracin A dargestellt. Es wurde nachträglich mit A bezeichnet, weil das aus *Bac. licheniformis* erhaltene Ayfivin mit Bacitracin biologisch und chemisch so übereinstimmte, dass NEWTON und ABRAHAM die Bezeichnungen Bacitracin B und C vorschlugen.

Die Bacitracine stellen Polypeptide mit etwa der Stabilität des Penicillins dar. Im trockenen Zustand zersetzt sich das Bacitracin bei 56°C, in wässriger Lösung ist es nur bei 0°C und pH 5-7 haltbar. Als Salbe mit wasserfreien Fetten als Grundlage ist es bei normaler Temperatur stabil. Das Wirkungsspektrum entspricht etwa dem des Penicillins mit dem Unterschied, dass es gegen *Gonococcus Neisseri* wenig oder kaum wirksam ist. Die gegen Penicillin-resistenten Keime sprechen aber noch auf Bacitracin an. Plasma, Blut und Serum sind keine Antagonisten, aber Nikotin-

säureamid, Folsäure, p-Aminobenzoessäure und Vitamin D₆ hemmen in vitro.

Penicillin und Bacitracin in Kombination zeigen gegen α -Streptokokken additive, gegenüber β -Staphylokokken und Clostridium Welchii eine synergistische Wirkung.

Peroral wird Bacitracin nicht in therapeutischen Dosen resorbiert. Von MENELEY wird es trotz auftretender Albuminurie als i.m. Injektion bei gegenüber anderen Antibiotika resistenten Keimen empfohlen. I.v. Injektionen sind wegen der Nebenerscheinungen nicht zu befürworten. Bei i.m. Verabreichung wird es in geringer Dosis im Liquor, dagegen bei eitriger Meningitis in therapeutisch wirksamer Konzentration wiedergefunden. Es ist in der Neurochirurgie als das Antibiotikum der Wahl anzusehen, weil es auch in höherer Dosierung keine neurotoxischen Erscheinungen und Schäden verursacht.

Zur lokalen Behandlung kommt es in Lösungen und Salben, und zwar zu 10-100 E pro ccm Substanz in den Handel. Es wird auch in Kombination mit Polymyxin B angewandt, und zwar 10 000 E Polymyxin und 5 000 E Bacitracin pro 1 g Salbe. In USA hat es bereits Eingang in die Zahnheilkunde gefunden. In der Kiefer- und Gesichtschirurgie wird es bei Sinuscavernosus-Thrombosen und eitrigen Meningitiden als Komplikationen von dentogenen und facio-genen thrombophlebitischen-phlegmonösen Prozessen bei gesteigerter Resistenz der ursächlichen Erreger gegenüber den übrigen Antibiotika als das Mittel der Wahl, besonders wegen seiner geringen Neurotoxizität angesehen.

Die Überwachung der Nierenfunktion wird bei der Behandlung mit Bacitracin als unerlässlich angesehen, da es zu Albuminurie und bei längerer und zu hoher Dosierung (100 000 E) zu Nephrotoxikosen kommen kann. TENG berichtet in diesem Zusammenhang über 13 Fälle mit septischer Meningitis, die auf Penicillin und andere Antibiotika sowie Sulfonamide nicht mehr ansprachen, aber mit Bacitracin geheilt werden konnten. Während 4 weitere Fälle von Meningitis die aber weitere Komplikationen, wie einen Tumor in der Pinealis-Gegend, Embolie der A. cerebri media, Infarktbildungen, multiple Gehirnaabszesse, diffuse Encephalitis, Bronchopneumonie und Herzfehler aufwiesen, ad exitum kamen. Die intrathekalen oder intracerebralen Gaben betragen 10 000 E pro Tag. Die Konzentration soll wie bei Penicillin 1000 E pro ccm betragen und keine Procain-

Beimischungen enthalten. Die i. m. Tagesdosis beträgt durchschnittlich 50 000 E auf 3 Gaben aufgeteilt; die Maximaltagesdosis, wie schon erwähnt, soll 100 000 E nicht überschreiten.

Kombinationen mit Aureomycin und Penicillin sind möglich. Zur lokalen Therapie sind ausser der oben erwähnten Polymycin-B-Kombination auch Kombinationen mit Neomycin und Tyrothricin möglich.

g. Tyrothricin

Tyrothricin ist ein Polypeptid, das sich aus Tyrocidin und Gramicidin (1:5) zusammensetzt. Es wurde im Jahre 1939 von DUBOS (62) aus dem *Bacillus brevis* gewonnen. Es ist wirksam gegen grampositive und gramnegative Kokken, Diphtherie- und Pseudodiphtherie-Bakterien. Gegen gramnegative Bakterien ist es unwirksam. Näheres ist aus dem Wirkungsspektrum zu entnehmen.

Wegen seiner hämolytisch-toxischen Wirkung kann es nur lokal angewendet werden. Es erzeugt lokal keine allergischen Nebenerscheinungen, wie das beim Streptomycin der Fall ist, auch bei längerer Anwendung entsteht keine Sensibilisierung. Resistenzen gegenüber den wirksamen Bakterien seines Spektrums werden kaum beobachtet. Es kann daher als Ersatz für die Sulfonamide und Penicillin und Streptomycin zur lokalen Therapie Verwendung finden. In Amerika wird es wie das Bacitracin schon lange mit Erfolg zur lokalen Behandlung von Wundhöhlen, Osteomyelitiden und Empyemen verwendet. HITZ (63) will neben der antibakteriellen Eigenschaft auch eine Oberflächenaktivität bei Wundbehandlungen in Form von Granulationsanregung und Stimulation der Epithelisierung und Eindringen in Taschen gesehen haben. Besonders wird die Bindung des Tyrothricins an Pektin in Form des T.V.T.-Puders bei flächenhaften Schürfwunden und Verbrennungen 2. Grades hervorgehoben. RAMMELKAMP verwendete alkoholische Lösung mit 50 mg Tyrothricin lokal, die er eintrocknen liess, so dass das zu behandelnde Geschwür schliesslich von einem Tyrothricinfilz bedeckt war.

FREYBERGER (64) weist auf die bakteriostatische, bzw. bakteriocide Wirkung des Tyrothricins hin und schlägt es zur Behandlung von Gingi-

vitis, Stomatitis ulcerosa, infizierten Alveolen, Resektionswunden, sezernierenden tiefen Zahnfleischtaschen und Dentitio difficilis vor. Er wendete es in Salbenform, Tabletten und wässriger Lösung als Spraybehandlung an.

Nach HERRELL-SCHULZE (6) wurden 16 Patienten, davon 12 mit grampositiven Keimen mit Tyrothricin lokal 500 mg pro ccm Lösung erfolgreich behandelt. Es handelte sich besonders um Streptococcus pyogenes, der die grösste Empfindlichkeit gegenüber Tyrothricin aufweist, während Knochenkomplikationen lokal mit Trythricin behandelt, keine Heilungstendenz zeigten.

Nach LAMMERS (65) besitzt Tyrothricin eine besondere Gewebsfreundlichkeit und granulationsfördernde Eigenschaften und starke antibakterielle Wirkung auf aerobe und anaerobe Keime. Speziell bakteriell bedingte Schleimhautaffektionen der Mundhöhle und des Rachens werden therapeutisch günstig beeinflusst. SPIELMANN (66) stellte Versuche über die antibakterielle Wirkung von Tyrosolvin (Tyrothricin 0,025 g, Cetylpyridiniumchlorid 0,025 g, Glukose 5,6 g, Aqua dest. ad 100,0) an. Er stellte antibakterielle Wirkung gegenüber Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken und Bakterien der Coryne-Gruppe fest. Tyrothricin ist nicht wasserlöslich und kann erst durch Zusatz von Cetylpyridin in Wasser gelöst werden.

Die hämolytische Wirkung muss immer wieder hervorgehoben werden. FARGEL berichtet, dass Tyrothricin nicht nur die pathogenen Keime bei innigem Kontakt abtöte und gleichzeitig das Gewebe "stimuliere", sondern auch bei seiner Anwendung nach Mastoidektomie Nachblutungen beschrieben und 2 Fälle einer chemischen serösen Meningitis sowie ein Todesfall nach Einbringen des Mittels bei einer Nebenhöhlenoperation mit Eröffnung der Dura auftraten.

Thrombin-Tyrothricin (Sharp and Dohme) ist eine Kombination eines Hämostypticums und dem Antibiotikum Tyrothricin. Es soll nach Extraktionen die Blutung stillen und Infektionen verhindern (39).

Bei unseren Versuchen an der kieferchirurgischen Station des Allgemeinen Krankenhauses Linz stand uns Tyrothricin in Form von Tyrolysan (25 mg Tyrothricin/ccm alkoholischer Lösung), Aquathricin (gebrauchs-

fertige Lösung mit 1 mg Tyrothricin pro ccm), Tyrothricin in Salbenform und Tyroletten (à 2 mg Tyrothricin), Pharothricetten (à 2 mg Tyrothricin) der Firma Biochemie, Innsbruck/Kundl, Tirol, zur Verfügung. Die Behandlungserfolge waren in Bezug auf bestimmte Erkrankungen, wie Schleimhautulcera, akute lokale Dekubitalgeschwüre sehr günstig, während alle chronischen Prozesse, wie Parodontitiden und Parodontosefälle nur sehr zögernd oder überhaupt nicht ansprachen. Die Tyrothricin-Kegel (Tyroletten) wiesen den Nachteil auf, dass sie sich zu langsam auflösten, so dass man noch am nächsten Tage oder am 2. Tage Reste davon vorfand. Das Aquathricin eignet sich sehr gut zur Spraybehandlung, das Tyrolysan (alkohol. Lösung) ist nicht gebrauchsfertig und muss erst zubereitet werden. Tyrothricin ist hitzebeständig und kann bis 100° erhitzt werden ohne Schaden zu nehmen. Es wird auch zur Stabilisierung einer Tetanustoxin-Stammlösung verwandt. Die gute Wirkung gegenüber Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen hat es als Prophylaktikum bei Bazillenträgern eingeführt. Es wird auch zur Lebensmittelkonservierung und als allgemeines Antiseptikum für chirurgische Instrumente herangezogen. Allgemein ist es dem Penicillin, dem Streptomycin und den Sulfonamiden bei empfindlichen Erregern zur lokalen Behandlung vorzuziehen.

h. Polymyxin

Polymyxin ist von *Bacillus polymyxa* abgeleitet. Die Typen sind A, B, C, D und E. Sie sind stabile Polypeptide, erhältlich in wässriger Lösung zur i. m. Injektion, wonach es gut absorbiert wird.

Die Ausscheidung erfolgt im Harn und ist langsam.

Polymyxin ist wirksam gegen *Pseudomonas*, aber nicht gegen *Proteus* und die Empfindlichkeit der Stämme ist schwankend, eine Resistenz selten.

Die i. m. Dosis für Erwachsene ist 2 - 2,5 mg pro Kg und Tag, aufgeteilt in Dosen mit Procain alle 6-12 Std und nicht über 7 Tage hinaus in einer Serie. Nephrotoxizität verbietet allgemeinen Gebrauch, sie besteht auch aus Schwindel, Paraesthesien und Inkoordinationen. Nebenerscheinungen verschwinden beim Absetzen des Mittels und scheinen im

allgemeinen flüchtiger Natur zu sein. Wird die Medikation über 7 Tage hinaus verlängert oder die Dosis von 2,5 mg pro Tag überschritten, so treten Proteinurie, Hämaturie und Zylinder im Harn auf.

i. Viomycin

Viomycin findet besonders in neuerer Zeit Verwendung und wird häufig im Zusammenhang mit der Tuberkulosebehandlung erwähnt und bietet besonders bei ausgebildeter Bakterienresistenz gegen die klassischen Tuberkulostatika Vorteile.

Die Dosierung von Viomycin soll 2 g in 3-tägigen Abständen nicht übersteigen, wobei die Tagesmenge in 12-stündigem Zwischenraum in 2 Portionen von je 1 g zu geben ist. Bei Überschreiten der Dosis kommt es zu Nebenerscheinungen teils toxischer, teils allergischer Art.

k. Erythromycin

Erythromycin wurde 1952 von McGUIRE und Mitarb. aus dem von WAKSMAN und HENRICI entdeckten *Streptomyces erythraeus* (Erdproben aus dem Philippinischen Archipel) als sogenanntes Ilcycin (Erycin, Schering) isoliert. Es stellt eine kristallinische, basische, wenig toxische antibiotische Substanz dar, die in vitro wie auch in vivo gegen grampositive und gramnegative Kokken und besonders gegen Staphylokokken, die gegenüber andere Antibiotikaarten resistent sind, wirksam ist (siehe Spektrum).

Anwendungsmöglichkeit: Es wird per os in Einzeldosen von 0,3 - 0,4 g (6 stdl.) in Geloduratkapseln, da es von der Magensäure angegriffen wird, verabreicht oder es werden i.v. 6-8-stdl. 0,25 g injiziert. Bei Gaben von 0,4 g können Nebenerscheinungen wie Übelkeit, Durchfälle, Erbrechen auftreten. Erythromycin zerstört aber nicht die Darmflora und ruft daher nicht so schwere gastrointestinale Störungen wie die Tetracycline oder Chloramphenicol hervor. Durch die Ausschaltung der Clostridien können geruchlose Stühle auftreten.

Die Ausscheidung geschieht durch Galle, Harn und Faeces. Nach intravenösen Gaben erscheint Erythromycin in therapeutischen Grenzdosen im Liquor, dringt mit 10 % des Serumspiegels in den Plazentarkreislauf ein, durchbricht die Pleurabarriere mit 50% der Blutspiegelwerte und im Speichel tritt es etwa in Höhe der Serumspiegelwerte in Erscheinung.

In den Handel kommt es in Form von Tabletten zu 0,1 und 0,2 g und in Suspensionen (5 ccm entsprechen 100 mg Erythromycin) und als parenterale Gabe in Form von Erythromycin-Glucoheptomat (0,025, 0,3 und 0,5 g) und zur lokalen Anwendung in 1 %iger Salbe, ferner in verschiedenen Kombinationspräparaten (Trisulfakombination). ROBINSON berichtet von erfolgreicher Behandlung von 70 Patienten mit Pyodermien und sekundär infizierten Dermatosen mit 1 %iger Erythromycinsalbe. Es wurde keine Sensibilisierung oder ein Versagen des Mittels beobachtet. Bei einer Empfindlichkeitstestung bei der der Erreger (*Staphylococcus hämolyticus*) gegenüber Protocid, Penicillin, Chloramphenicol unempfindlich geworden war, dagegen geringe Empfindlichkeit gegenüber Streptomycin aufwies und Aureomycin bei 0,5/ccm wirksam war, konnte mit Erythromycin schon eine Empfindlichkeit bei 0,05/ccm in nachträglichen Laboratoriumsversuchen (10-fache Wirksamkeit gegenüber Aureomycin) beobachtet werden. Wegen der guten Verträglichkeit, der ausgezeichneten Wirkung gegenüber anderen antibiotikaresistenten Erregern, besonders der Staphylokokken, wird diesem Mittel in dieser Richtung eine besondere Indikationsstellung in Zukunft zukommen.

3. ADDITIVE WIRKUNG, SYNERGISMUS UND ANTAGONISMUS DER ANTIBIOTIKA

Nach JAWETZ (67) kann man die Antibiotika in 2 Gruppen einteilen: die erste enthält Penicillin, Streptomycin, Bacitracin und Neomycin, die zweite Aureomycin, Terramycin, Chloramphenicol und die Sulfonamide.

Die Antibiotika der ersten Gruppe untereinander kombiniert wirken entweder synergistisch oder verhalten sich indifferent, jedoch nie antagonistisch.

Die zweite Gruppe untereinander kombiniert wirkt weder antagonistisch noch synergistisch, häufig aber additiv. Kombinationen zwischen beiden Gruppen führen zu folgenden Wirkungen: sie hängt von der Empfindlichkeit der Erreger auf die Gruppe I ab. Sie ist antagonistisch, wenn die Bakterien auf die Gruppe I empfindlich sind und synergistisch, wenn sie gegen die Gruppe I resistent sind. Im Verlauf einer anderen Versuchsreihe haben JAWETZ u. Mitarb. (68) die synergistische und antagonistische Wirkung von sieben Antibiotika gegenüber einer Reihe von Bakterien im invitro-Test untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass es offenbar keine synergistische und antagonistische Wirkung antibiotischer Paarungen gibt. Der Effekt der einzelnen Paarungen auf einen Erreger hängt von seiner Empfindlichkeit gegenüber den Einzelkomponenten ab. Die Wirkung ist also streng spezifisch und kann in manchen Fällen bei der gleichen Bakterienart schwanken oder wechseln. Es kann in einzelnen Fällen sogar vorkommen, dass die Antibiotika-Kombination auf ein und dieselbe Erregerart einmal synergistisch und einmal antagonistisch wirkt.

ZIPF und HALBEISEN (69) haben die bakteriestatischen und bakteriociden Kombinationswirkungen verschiedener Antibiotika in vitro untersucht und kamen zu folgenden Ergebnissen: mit Hilfe eines Röhrchenverdünnungstestes wurden sensible Stämme von *Mikrococcus pyogenes* (I), *Streptococcus pyogenes* (II) und *Klebsiella pneumoniae* (III) gegen Kombinationen von Penicillin G, Streptomycin und Dihydrostreptomycin, Chloramphenicol und Terramycin untersucht. Die Auswertungen nach

den graphischen Prinzipien von LOEWE ergab folgende Kombinationswirkungen:

Bakteriostase: Penicillin und Streptomycin (auch Dihydrostreptomycin) wirkten gegenüber I im Sinne einer reinen Addition zusammen. Penicillin und Terramycin zeigten gegenüber I, Penicillin und Chloramphenicol sowie Penicillin und Streptomycin gegenüber II, Chloramphenicol und Streptomycin gegenüber III zwar das Auftreten einer bakteriostatischen Wirkung, aber unter gegenseitiger Abschwächung (relativer Antagonismus).

Bakteriocidie: Mit Penicillin und Streptomycin erreichte man gegenüber I Synergismus, mit Penicillin und Terramycin gegenüber I absoluten Antagonismus.

4. SULFONAMID-ANTIBIOTIKA-KOMBINATIONSPRÄPARATE

Da die Sulfonamide und die Antibiotika nicht gegen die gleichen Erreger wirksam sind, liegt der Wunsch, diese durch Kombinationen zu ergänzen, nahe. Durch diese Kombinationen wird nicht nur das Wirkungsspektrum verbreitert, sondern auch ein additiver und synergistischer Effekt erzielt. Ausserdem kann durch die Kombination Sulfonamid-Antibiotikum, Antibiotika eingespart werden sowie die Anwendung eines Breitspektrum-Antibiotikums und der damit verbundenen Nebenerscheinungen des Magen-Darmtraktes vermieden werden.

DOMAGK (70) hat die Wirkungssteigerung bei Kombination von Penicillin und Supronal experimentell in vitro durch den Plattentest nachgewiesen. Ausserdem hat er im Tierversuch den Synergismus von Solusupronal (gelöstes Supronal) und Penicillin einwandfrei festgehalten. Er injizierte einem Kaninchen Penicillin anstatt in Wasser in Solusupronal gelöst, das 4 Stunden später entnommene Blut ergab Hemmungswerte gegenüber Streptokokken und Staphylokokken, die weder durch Penicillin in Wasser, Solusupronal allein, noch durch Aureomycin oder Terramycin zu erreichen sind. Gleiche Erfolge zeigten sich mit dieser Behand-

lung bei infizierten Mäusen.

SHLAES (71) u. M tarb. weisen in ihrem Resumé von ausgedehnten Laboratoriums- und klinischen Versuchen darauf hin, dass erstens eine Sulfonamid-Mischung mehrerer Sulfonamide in vitro ein grösseres antibakterielles Spektrum aufweist, als die entsprechende Dosis eines einzelnen Sulfonamids. Zweitens, dass Kombinationen von Penicillin und Sulfonamiden das Spektrum der antibakteriellen Aktivität verbreitert. So wurden 1-Stunden Blutspiegel von Penicillin höher gefunden bei 200 000 E Penicillin in Kombination mit 1 g von gemischten Sulfonamiden peroral, als der Penicillin-Blutspiegel bei 200 000 E alleine. Die Verff. weisen auf die synergistische Wirkung von Penicillin und Bisulfa-Tabletten hin und betonen die Wirtschaftlichkeit dieser additiven oralen Sulfonamidbehandlung in der Penicillintherapie. Gleiche Erfahrungen machte HOLTKAMP (72) bei der kombinierten Prophylaxe bei Schnittenverbindungen und BRACHMANN (73) bei der Behandlung der Aktinomykose.

Tabelle V. Sulfonamid-Antibiotika-Kombinations-Präparate (21)
Die Angaben entsprechen jeweils dem Gehalt einer Tablette

Sulfonamid-Anteil		Antibiotikum-Anteil	Handelsname
Sulmerazin + Marbadal 0,5 g (Supronal)		Penicillin 50 000 E	Syncillin (Bayer)
		Penicillin 100 000 E	Syncillin forte
Sulfadimetin 0,5 g		Penicillin 50 000 E	Aristocillin (Grünenthal u. Nordmark)
Sulfadimetin 0,5 g		Penicillin 50 000 E	Elkocillin (Ciba)
		Penicillin 100 000 E	Elkocillin
Sulfamethazin 0,5 g		Penicillin 100 000 E	Diazil-Penicillin (Cilag)
Sulfadiazin	167 mg	Aureomycin 125 mg	Aureomycin=Triple=Sulfas (Lederle)
+ Sulfamerazin	167 mg		
+ Sulfamethazin	167 mg		
Sulfadiazin	83 mg	Erythromycin 100 mg	Erythrosulfa (Upjohn)
+ Sulfamerazin	83 mg		
+ Sulfamethazin	83 mg		
Sulfadiazin	111 mg	Erythromycin 50 mg	Erythrocin mit Sulfas "Abbott Lab"
+ Sulfamerazin	111 mg	Erythromycin 75 mg	
+ Sulfamethazin	111 mg		
Sulfadiazin	167 mg	Erythromycin 100 mg (E.-Äthylcarbonat)	Ilotycin-Sulfa "Lilly-Co."
+ Sulfamerazin	167 mg		
+ Sulfamethazin	167 mg		

Tabelle VI. Durchschnittliche Tagesdosierung von Sulfonamid-Antibiotika-Präparaten (21)

	Tbl. zu 0,5 g Sulf. + 100 000 E Penicillin	Tbl. zu 0,5 g S. + 50 000 E Penicillin	Aureomycin=Triple= Sulf.
Erwachsene	3-4 x 1-2 Tbl.	3-4 x 2 Tbl.	4x2 Tbl.
Kinder	3 x 1 Tbl.	3 x 1-2 Tbl.	4 x 1 Tbl.
Säuglinge	3-4x 1/2-(1) Tbl. bis 1(1) Tbl./Kg Körpergewicht	3-4x 1/2-(1) Tbl. bis 1(1) Tbl./kg Körpergewicht	2-4x 1/2 Tbl.

Orale Gabe von Penicillin-Sulfonamid-Präparaten stets auf leeren Magen • 1 Stunde vor dem Essen,
bzw. frühestens 2 Stunden nach dem Essen.

5. PROPHYLAXE

Die prophylaktische Anwendung von Chemotherapeutika in der Chirurgie ist schon lange üblich. Sie wird durchgeführt, um eine pp Heilung zu erreichen, d.h. Tendenzen zur Wundheilungsstörung auf infektiöser Grundlage abzufangen. Mit Einführung der Antibiotika sind in dieser Hinsicht die Möglichkeiten beträchtlich erweitert worden, z.B. können zur Prophylaxe bei vorgesehenen Darmoperationen Antibiotika gegeben werden, in der Ansicht, ein keimarmes Operationsgebiet vorzufinden (74). Als Prophylaxe vor grösseren Eingriffen an der Lunge (Thorakoplastik, Lobektomie) können bei entsprechender Indikation Respirationswege und Mundhöhle mit Hilfe von Antibiotika keimarm gehalten werden (75, 76). Bei spezifischen Eingriffen solcher Art kann als Prophylaktikum Streptomycin Anwendung finden. Seit der Einführung des Penicillinschutzes in der Chirurgie haben viele Eingriffe ihren Schrecken verloren und man ist zu immer heroischeren Eingriffen übergegangen. Das soll aber nicht heissen, dass bei jedem chirurgischen Eingreifen Penicillin oder ein anderes Antibiotikum kritiklos verabreicht werden soll.

HELLER (77) hat die Penicillin-Prophylaxe in drei grosse Gruppen eingeteilt:

1. Die Penicillinprophylaxe bei aseptischen Operationen,
2. die Prophylaxe bei infizierten Zufallswunden und
3. die Prophylaxe bei septischen Operationen.

Wie in der allgemeinen Chirurgie, so ist auch in der Kiefer- und Gesichtschirurgie die Indikationsstellung für die prophylaktische Anwendung der Antibiotika eng begrenzt und richtet sich im allgemeinen nach Erfahrungsprinzipien bei verschiedenen Erkrankungen und Eingriffen, im besonderen aber nach dem Kräftezustand und dem Alter des Patienten und nach der Art des Erregers. Ausserdem werden vor allem die Grösse des Eingriffes und die Gefahr der pathogenen Keimeinschleppung in das Operationsgebiet für eine durchzuführende Prophylaxe entscheidend sein. Die Ansicht der Kieferchirurgen über den Beginn der antibiotischen Prophylaxe ist geteilt. Manche befürworten eine längere Vorbereitung vor der Operation, andere wollen die Penicillinspritze in den Zeitpunkt des Eingriffes gelegt

sehen und geben ein bis zwei Stunden vor der Operation das Antibiotikum. Auch die Dauer ist umstritten, sie variiert zwischen 6 bis 14 Tagen.

Nicht nur Penicillin und andere Antibiotika und Kombinationen von diesen, sondern auch Sulfonamide, speziell Supronal mit Penicillin kombiniert, werden zur Prophylaxe benutzt. O. HOFER, Linz, ist der Meinung, dass eine Prophylaxe erst mit dem Operationstermin einsetzen soll, weil vorher keine zu bekämpfenden pathogenen Erreger vorhanden und weil noch keine Abwehrreaktion gegen diese von Seiten des Organismus, dem die Antibiotika mit ihrer vorwiegend bakterio statischen Wirkung zu Hilfe kommen sollen, besteht. Auch ist er der Ansicht, dass man häufig erst dann Antibiotika zu geben braucht, wenn das klinische Bild der Wundheilung nicht zufriedenstellend ist und man dann mit der Prophylaxe immer noch zurecht kommt, ohne etwas zu versäumen. Wie diese "antibiotische Infektionskontrolle", wie man diese erweiterte Prophylaxe nennen kann, im einzelnen aussieht, zeigen die weiter unten angeführten Fälle, unter denen auch einige sind, bei denen auf eine antibiotische Prophylaxe verzichtet wurde. Wie schon erwähnt, haben sich aus der Erfahrung bestimmte Prinzipien in der Anwendung des Penicillinschutzes sowie bestimmte Indikations- und Kontraindikationsgebiete herausgebildet. So wendet O. HOFER die antibiotische Prophylaxe in folgenden Fällen an, wobei er sich aber im einzelnen eine andere Entscheidung vorbehält:

Bei den Ober- und Unterkieferbrüchen hat O. HOFER keine Senkungsabszesse mehr gesehen, seit er sie unter Penicillinschutz mit $3 \times 200\,000$ E oder $3 \times 300\,000$ E Penicillin-G täglich bis zur Schienung stellt. Bruchspaltzähne werden nicht unter Penicillinschutz belassen, wie das verschiedene Autoren befürworten, sondern als heilungsverzögernd entfernt.

Die Gaumenspaltooperationen werden 6-8 Tage vom Operationstermin an unter Penicillinschutz gestellt (2 bis $3 \times 200\,000$ oder $300\,000$ E Penicillin G-Na.). Kleinkinder bekommen $3 \times 100\,000$ E Penicillin G-Na tgl. Es wurde auch mit gleichem Erfolg in 2 Fällen Praepacillin (Grünenthal) ($300\,000$ E tgl) gegeben, nachdem man vorher schon einmal bei Kindern Depotpenicillin mit einem Misserfolg angewendet hatte. Seit der Penicillinprophylaxe wurde keine Sekundärinfektion und damit Misserfolg bei dieser Operation gesehen (eine schlechte Heilungstendenz kann in

diesen Fällen nicht nur von einer Infektion mit schmierigen nekrotischen Belegen herrühren, sondern auch durch mangelnde Spannungsfreiheit im Operationsgebiet bedingt sein).

Wie sehr die Höhe der Penicillin-Prophylaxe vom Einzelfall (Hyper-Hypotoniker, Sympathikotoniker-Vagotoniker) abhängt, zeigt ein Fall eines relativ grossen Eingriffs (Oberkiefer-Tumorsektion) bei einem Vagotoniker, der mit 700 000 E Depotpenicillin (300 000 E Praepacillin, 400 000 E Depocillin, Grünenthal) am Operationstage und an weiteren 5 Tagen mit täglich 400 000 E Depotpenicillin auskam. Es waren keine Reaktionen in Form von Temperatur (38,2 und 38,6) oder Heilungsverzögerung im Operationsgebiet zu beobachten. Wie wertvoll der Penicillinschutz bei freien Knochen- und Knorpeltransplantaten ist, bestätigt auch OBWEGESER (78), der 29 Fälle mit 2 Misserfolgen unter Penicillinschutz operierte, 3 Fälle mit erfolgreicher Einheilung schreibt er einer energischen Penicillinprophylaxe zu. Es wird auch von dem Verfasser darauf hingewiesen, dass selbst im nicht sterilen Wundbett, wie z.B. bei der Verbindung Spanbett-Mundhöhle ein Einheilen unter Penicillinschutz gewährleistet ist.

JACK et al. (79) behandelten im Korea-Krieg 166 Kiefer- und Gesichtsverletzte. Es handelte sich hauptsächlich um Frakturen und Schussbrüche des Unterkiefers und stellten diese Fälle mit Erfolg zur Infektionskontrolle unter Penicillinschutz und Streptomycinprophylaxe (2 x 300 000 Penicillin G tgl. und 1 g Streptomycin 2 x tgl. eine Woche lang).

In der Wiederherstellungschirurgie macht man bei infizierten Fällen mit Erfolg vom Penicillinschutz Gebrauch. Osteoplastische Operationen oder Küntscher-Nagelungen bei Pseudoarthrosen, nach Knochenbrüchen und komplizierten Frakturen werden unter prophylaktischen Gaben von Penicillin und anderen Antibiotika vorgenommen (80).

Über die segensreiche Penicillinprophylaxe bei postoperativen Eiterungen schreibt NESTEROV (81) wobei die Prophylaxe sich nicht so sehr auf den entzündlichen Prozess bezieht, der ja schon bestand, als auf den endgültigen Operationserfolg.

Eine lokale Penicillinprophylaxe zum Zwecke der Wundheilung lehnt O. HOFER mit der Begründung der Sensibilisierungsgefahr und der Möglichkeit der Resistenzsteigerung der Erreger sowie der blutgerinnungs-

und granulationshemmenden Wirkung (Kapillartoxizität von Penicillin) ab (82). BINGOLD u. TRUMMERT (83) lehnen die vorbeugende örtliche Anwendung von Antibiotika in der Wundbehandlung als fragwürdig und unnötig ab.

Von verschiedenen Autoren wird auch eine lokale und parenterale Penicillinkombination als Prophylaxe empfohlen, wie z.B. von MEMEDOV u. Mitarb. (84).

Von O. HOFER wird die lokale Prophylaxe als unnötig abgelehnt, weil man mit der parenteralen Applikation allein gut auskommt. PASSARGE (85) ging in der Wundheilungsprophylaxe so weit, dass er an den Wundrändern lokal Penicillin injizierte und dessen schnellere Wundheilungstendenz beobachtet haben will. MATIS u. WUNDT (8,6) haben zur lokalen Wundprophylaxe neben dem Penicillin zur Vermeidung von Nebenreaktionen Rutin gegeben. Es ist nach unserer Meinung die lokale Wundprophylaxe aus oben angeführten Gründen abzulehnen, weil man in allen Fällen mit parenteralen Gaben auskommt und eine kombinierte lokale parenterale Prophylaxe auch keinen Vorteil gegenüber der parenteralen allein hat. Wenn aber eine lokale Prophylaxe oder Therapie mit Penicillin Anwendung findet, dann soll dies unbedingt in Verbindung mit der parenteralen Penicillingabe erfolgen, damit unerschwellige Dosen und somit selektive Resistenzsteigerung von Erregern vermieden werden (87).

Ferner sei noch die lokale Penicillin-Prophylaxe bei Verbrennungen dritten Grades in Form von Penicillincreme nach LOWBURY (88) erwähnt. Die Verff. hatten bei 58 Verbrennungen nur 2 % Streptococcus pyogenes-Infektionen. Während die mit Penicillin-freier Kontrollcreme behandelten 42 Patienten mit Verbrennungen 38% Infektionen dieser Art aufwiesen (1 g Substanz der Salbe enthielt 400 E Penicillin). Auch Aureomycin, 25 mg pro kg Körpergewicht täglich, oder Terramycin, 50 mg pro kg Körpergewicht täglich, zeigten sehr gute Ergebnisse. Auf eine Kreuzinfektion Nase-Verbrennung und umgekehrt wurde von den Verff. hingewiesen. Wir sind der Auffassung, dass eine lokale Prophylaxe zu Gunsten der oralen Tetracyclin-Gaben oder parenteralen Penicillin-Injektionen fallen gelassen und die Notwendigkeit eines antibiotischen Schutzes in jedem Einzelfall erwogen werden sollte.

Abschliessend ist über die antibiotische Prophylaxe bei Eingriffen in der

Kiefer- und Gesichtschirurgie zu sagen, dass in allen Fällen, in denen früher ein aseptisches Vorgehen ohne Komplikationen verlief, auch heute keine Prophylaxe angewendet werden soll. Es wird immer der Patient im Mittelpunkt jeden ärztlichen Handelns stehen müssen. Es wird in jedem Einzelfall die Frage zu beantworten sein, ist der vorgesehene Eingriff einer Prophylaxe mit modernen Antibioticis wert oder soll im Hinblick auf die Gefahr der Resistenzsteigerung, ja in manchen Fällen sogar der irreversiblen Resistenz oder Allergie auf sie verzichtet und damit diese Mittel sozusagen als eine letzte strategische Reserve der Therapie vollwertig erhalten werden. Ich denke dabei an phlegmonöse Prozesse von der Zähnen oder z.B. von Oberlippenfurunkel ausgehend, bei denen man mit chirurgischen Massnahmen allein nicht mehr auskommt.

v. REDWITZ hat bei aseptischen Operationen 6,4% Störungen ohne antibiotische Prophylaxe gefunden und nach Nachfragen bei allen führenden westdeutsche Kliniken ungefähr gleich hohe Zahlen bestätigt bekommen. Er lehnt bei allen aseptischen Operationen die prophylaktische Anwendung von Chemotherapeutika zur Wundheilung ab, da die Heilstörungen nicht entscheidend korrigiert werden konnten. Nachdem Störungen in Form von Blutungen, gestörter Granulationsbildung und Nekrosen beobachtet wurden, sollen sie aus der aseptischen Chirurgie fortgelassen werden. Dagegen können bei bedingt aseptischen Operationsgebieten durch gleichzeitige Gaben von Penicillin oder Sulfonamiden verbesserte Erfolge erzielt werden (89).

Es werden nun einige Fälle, bei denen eine antibiotische Prophylaxe angewendet wurde, angeführt:

Beim Fall I handelte es sich um eine Alveolarkammatrophy. Es wurde eine Stahlnetzimplantation im Unterkiefer vorgenommen. Da es sich um ein bedingt aseptisches Operationsgebiet handelt, bekam der Patient 3 x 200 000 E Penicillin und 1 g Streptomycin täglich, beginnend mit dem Operationstag. Insgesamt wurden 9,6 Mill. E Penicillin-G-Na und 5 g Streptomycin verabreicht. Der Operationserfolg war voll gewährleistet.

Beim Fall II handelte es sich um ein 1-jähriges Kind, bei dem eine mediane Spalte im weichen Gaumen nach VEAU II geschlossen wurde. Das Kind erhielt vom Tage der Operation an 3 x 100 000 E Penicillin-G-Na, 6 Tage lang, insgesamt 1,8 Mill. E..

O. HOFER stellt alle Spaltoperationen die den harten und weichen Gaumen betreffen, nicht aber die Lippenspalten unter Penicillinschutz. Nachdem bei einzelnen Gaumenoperationen bei Kindern durch Depotpenicillin als Penicillinschutz eine Infektion in einzelnen Fällen nicht verhindert wurde, wurde wieder zu Penicillin-G-Na übergegangen und in dem hier angeführten Fall wurde wieder Depotpenicillin versucht. Es wurden 300 000 E Praepacillin 6 Tage lang gegeben und weder Temperaturen, noch Wundheilungsverzögerung beobachtet.

Ein weiterer Fall (III) mit einem Carcinom des re. Mundwinkels (Plattenepithelcarcinom), das durch Excision der Wange und Deckung des Defektes mit einem Stirn-Kopf-Lappen behandelt wurde, zeigt deutlich, wie in den verschiedenen Sitzungen einmal mit und einmal ohne Penicillinschutz vorgegangen wurde, immer der Grösse des Eingriffes entsprechend und der Gefahr der Sekundärinfektion Rechnung tragend.

Eine 71-jährige Frau (Fall IV), bei der ein Neoplasma maxillae sin. durch Exstirpation und anschliessende prothetische Versorgung (Resektionsprothese) behandelt wurde, erhielt am ersten Tage (Operationstag) 700 000 E Depotpenicillin (300 000 E Depocillin und 400 000 E Praepacillin). 5 weitere Tage je 400 000 E Depocillin. Die Temperaturen waren: in °C: 1) 38,2; 2) 38,6; 3) 37,2; 4) 37,6; 5) 37,3; 6) 37,1.

Bei diesem relativ grossen Eingriff kam man mit 400 000 E tgl. (Depotpenicillin) als Penicillinschutz voll aus, und man erreichte einen völlig komplikationslosen Heilungsverlauf.

O. HOFER stellt, wie oben angegeben, alle Kieferfrakturen bis zur Ruhigstellung unter Penicillinschutz. Dabei wurden Zähne im Bruchspalt wegen Heilungsverzögerung immer entfernt. Es sollen nun einige Frakturfälle, die auf diese Weise behandelt wurden, angeführt werden:

Eine Unterkieferfraktur (Fall V) zwischen 2 und 3 re. unten, Fraktur des Collum mandibulae li. mit Jochbogenfraktur bekam 3 x 200 000 E Penicillin-Na tgl. bis zur Schienung. Komplikationslose Heilung.

Eine 33-jährige Frau mit Abrissfraktur (Fall VI) Le Forte III, nach einem Autounfall, erhielt 3 x 200 000 E Penicillin-Na u. 1 g Streptomycin tgl. Nach insgesamt 4,2 Mill.E Penicillin und 7 g Streptomycin war die Patientin fieberfrei. Der Heilungsverlauf zeigte keine Komplikationen.

Seit Einführung der Antibiotika-Prophylaxe bei komplizierten Kieferbrüchen hat HOFER keine Komplikationen, wie Sekundärabszesse oder Bruchspalt-Osteomyelitiden mehr beobachten können. Auch HEIDSIECK bestätigt den Rückgang der hohen Zahl von Sekundärheilungen bei mit Dislokation einhergehenden Frakturen im bezahnten und unbezahnten Unterkiefer in der Penicillinaera. Auch die Häufigkeit von Eiterungen bei Betasung von Zähnen im Bruchspalt unter antibiotischer Prophylaxe hat nach seiner Auffassung abgenommen.

6. RESISTENZ UND RESISTENZBESTIMMUNG

Da wir in einer sehr schnellebigen Zeit leben, fordert der Patient eine schnell wirksame Behandlung. Jeder Laie weist heute schon den Arzt auf das Penicillin hin. Man kann dann den Patienten auf die Gefahren der Anwendung von Penicillin bei banalen Erkrankungen und der damit verbundenen Resistenzsteigerung der Erreger und einer eventuellen Sensibilisierung hinweisen. Dass so eine Resistenzsteigerung besonders in den Kliniken (speziell Staphylokokken-Resistenz, Erreger wurden bei Krankenhauspersonal in Rachen- und Nasenabstrichen und im Staub nachgewiesen) von Bedeutung ist, konnte ich bei meinem Aufenthalt als Gefangener in den USA im General-Hospital in Tennessee beobachten. In der chirurgischen Station wurden an Kriegsgefangenen zum Grossteil Osteotomien von verkürzten Extremitäten nach Schussbrüchen und Extensionen vorgenommen. Diese Operationen erfolgten unter Penicillin-Schutz. Es gab damals noch kein Depotpenicillin und so wurde 3 stdl. wasserlösliches Penicillin gegeben. Nach der ersten, unter Penicillin-Schutz vorgenommenen Operation kam es durchwegs zu keiner Heilungsverzögerung mit Eiterung. Beinahe in jedem Falle aber, wenn eine zweite Operation notwendig wurde und wieder unter Penicillinschutz gearbeitet wurde, stellte sich ein viel schlechterer Heilungsverlauf ein. Wenn auch verschiedene Autoren heute der Ansicht sind, dass das Resistenzproblem überbewertet werde und mehr klinische als ambulante Bedeutung habe, so sei auf die statistisch erwiesene Zunahme der Staphylokokkenresistenz hingewiesen.

Zwischen den Untersuchungsserien von 1947/48 am Seruminstitut Kopenhagen gegenüber 1949/51 ergab sich z.B. eine Zunahme der Resistenz der *Staphylococcus-aureus*-Stämme gegen Penicillin von 16 auf 59%.

Ferner muss auch auf das vermehrte Auftreten von Überempfindlichkeit bei mit Penicillin vorbehandelten Fällen gegenüber dem Mittel aufmerksam gemacht werden. Von verschiedenen Autoren werden Sensibilisierungsquoten von 5 bis 20% bei lokaler Applikation angegeben. Erklärt wird diese in den letzten Jahren zugenommene Sensibilität mit der Zunahme der Mykosen. Der Zusammenhang ist dabei folgender: Der Pilz und das Pilzprodukt (Penicillin) hat den gleichen Antigen-Kern. Es ist daher, vor allem an den Universitäts-Hautkliniken, üblich, einen Mykose-Test anzustellen, um bei empfindlichen Patienten einer allergischen Reaktion bei der Applikation von Penicillin zuvorzukommen. Zur Sensibilisierung genügt eine einzige Spritze. Bei allergischen Patienten wird Penicillin mit Antihistaminika in fraktionierten Einzeldosen gegeben.

Bei Kindern müssen einerseits relativ höhere Penicillin-Dosen als bei Erwachsenen angewendet werden, weil die Blutspiegelwerte beim Kind schneller absinken, andererseits gibt es bei Kindern weniger Unverträglichkeit (Sensibilisierung) gegen Penicillin, weil sie weniger mit ubiquitären Pilzsporen als Allergen in Berührung kamen. Es entwickelt sich erst später eine Überempfindlichkeit.

Bei schwangeren und stillenden Müttern soll Penicillin nur in streng indizierten Fällen gegeben werden. Es soll bei Schwangeren Abortgefahr durch Hyperämisierung der Uterusschleimhaut bestehen. Eine Hemmung der Laktation durch Penicillin wurde nach 1 1/2 - 2 Mill.E. Penicillin beobachtet (90-92).

Ferner ist Penicillin kontraindiziert in allen Fällen von erhöhter Blutungsneigung. Die orale Penicillin-Applikation ist an die Penicillinase als Inaktivator des Penicillins zu denken.

Es ist günstig, bei länger dauernder antibiotischer Therapie wiederholt Resistenzprüfungen durchzuführen.

Aus einer Vielzahl von Bestimmungsmethoden hat sich das Papierscheibenverfahren (Plättchen-Test) als vorteilhaft erwiesen. Sterile Papier-

scheiben werden auf Blutagar, der mit Reinkultur oder verdünntem klinischem Material bestrichen ist, aufgelegt, nachdem sie vorher in die zu testenden Lösungen der verschiedenen Antibiotika eingetaucht worden waren. Nach einer Inkubationszeit von höchstens 24 Stunden bei 37° wird die Kultur auf die Abwesenheit von Wachstumszeichen rund um die Papierscheiben geprüft. Der Durchmesser des Hofes ist massgeblich für Empfindlichkeit der Erreger. In neuerer Zeit wurden von der Firma Pfizer Standardplättchen mit 10, 30 und 60 Gamma des zu testenden Antibiotikums ausgegeben, womit eine wesentliche Vereinfachung der Resistenzbestimmung erreicht werden konnte.

C. S P E Z I E L L E R T E I L

1. ALLGEMEINES ÜBER DIE VERWENDUNG DER ANTIBIOTIKA IN DER KIEFERCHIRURGIE

Die Chemotherapie und die antibiotische Behandlung hat die Mortalität und die Morbidität, hervorgerufen durch odontogene Infektionen, sehr stark vermindert. Während in vielen Fällen die Infektion schon durch angemessene antibiotische Behandlung ein chirurgisches Eingreifen entbehrlich macht, kann in anderen Fällen unter dem prophylaktischen Schutz der antibiotischen Therapie rechtzeitiger und kraftvoller ohne Gefahr chirurgisch eingegriffen werden.

Der richtige und wirksame Gebrauch dieser Mittel, ihre Wirkungsweise, ihre Grenzen, sowie besonders ihre selektive, spezifische Wirkungsweise auf bestimmte pathogene Bakterien muss verstanden sein. Denn nur so, in Verbindung mit gutem chirurgischen Beurteilungsvermögen wird man in den Genuss ihrer Vorzüge kommen.

In USA ist die Abszesspunktion und die nachfolgende Penicillin-Instillation eine geläufige Manipulation in der Kiefer- und Gesichtschirurgie (39), es wird aber darauf hingewiesen, dass durch die Incision und nachfolgende Drainage mit eventueller genereller und lokaler Instillation von Penicillin durch den gelegten Drain bessere und schnellere Endergebnisse zu erwarten sind. Es wird auch auf die Unwirksamkeit von Penicillin auf die Anaerobier und die Bakterientoxine hingewiesen und schon aus diesem Grund für das Gros der Fälle eine weite Incision und Drainage empfohlen. Die deutschen und die amerikanischen Ansichten gehen dabei etwas auseinander, sowohl in der Therapie wie in Fragen der Prophylaxe. Während von den Amerikanern (THOMA, 39) eine generelle und lokale Penicillin-Therapie empfohlen wird und sogar eine generelle Vorbereitung mit Penicillin vor der Incision verlangt wird, werden in Deutsch-

land nach Möglichkeit keine Penicillin-Gaben bei Abszesseröffnung ohne Nachteile für den Patienten gegeben, auch die Punktion von Abszessen und nachfolgender Penicillin-Instillation der Abszesshöhle wird nicht sehr gerne, ausser bei spezifischen Abszessen, versucht, sondern die breite Incision mit oder ohne Drainage vorgezogen. Als Begründung werden die Möglichkeit der Entstehung einer residualen Abszesshöhle und das Notwendigwerden der Resorption von Toxinen und Abszessbeiprodukten, die nicht ganz aus der Abszesshöhle entfernt werden können, ins Feld geführt. In Amerika versuchte man bei Fistelbehandlungen und Abszessmembranbildungen mit Varidase (Lederle, eine Kombination von Streptokinase und Streptodornase) die Abszessmembran und Fistelwände aufzulösen und so die Abszesshöhlen und Fistelgänge der generellen und lokalen antibiotischen Therapie besser zu erschliessen. In Deutschland geht man neuerdings daran, mit Trypsin-Penicillin-Streptomycin-Präparaten die Bakterien und Bakterientoxinbekämpfung in Empyemen und Abszesshöhlen und Fistelgängen und Sehnenscheiden aufzunehmen. Trypsin hat sich nämlich gegen Toxine als wirksam erwiesen und kann ohne nachteilige proteolytische Wirkung auf gesundes Gewebe lokale Anwendung finden. Ich habe selbst mit solchen Mitteln bei infizierten Alveolen (Extraktionen nach Alveolarabszessen) eine gute Wirkung ohne auch nur geringfügige entzündliche Reaktionen gesehen. Die Zukunft wird die Brauchbarkeit dieser lokalen Trypsin-Antibiotika-Kombinationen beweisen.

Nach O. HOFER haben sich im Laufe der Zeit folgende Indikationen und Gegenindikationen für die Anwendung von Antibiotika bei verschiedenen Eingriffen in der Kieferchirurgie ergeben:

1. Eingriffe, bei denen Penicillinschutz angezeigt ist:

- Oberkiefer- und Unterkieferresektionen,
- grosse Tumorresektionen,
- Ober- und Unterkieferfrakturen, offen bis zur Schienung,
- Ober- und Unterkieferalveolarkammpplastiken mit Thierschlappen,
- Ober- und Unterkiefer: Freie Transplantate von Knochen, Knorpel- und Hautlappen,
- Ober- und Unterkieferimplantate, Reimplantation von Zähnen, Gaumenspalten und Perforationen.

2. Eingriffe ohne Penicillinschutz:

Lippenspalten,
 Retinierte Zähne,
 Dentitio difficilis,
 Wurzelspitzenresektion,
 Extraktionen,
 Wurzelrestentfernungen,
 Zysten,
 Kieferhöhlenoperationen,
 Reimplantate luxierte Zähne,
 Abszessincisionen, sofern sie nicht phlegmonöse Tendenz
 aufweisen,
 bei Herdsanierung bleibt die Entscheidung über die Indikations-
 stellung des Penicillins dem Internisten überlassen.

Mit der Einführung der Antibiotika in die Kiefer- und Gesichtschirurgie haben sich auch neue Applikationsformen eingebürgert. Es handelt sich vor allem um die Lutschtabletten, Antibiotika-haltige Kaugummi (vornehmlich in Amerika), Wundkegel, Wundpuder und Lösungen zur Spraybehandlung, sowie Salben und Pasten. Einige waren schon in der Sulfonamidaera üblich.

Speziell möchte ich auf die neue Applikationsform der "intrafokalen;" Penicillin-Injektion Bezug nehmen (93). Vor allem soll davor gewarnt werden, dem Praktiker diese als Routinebehandlung zu propagieren. Abgesehen davon, dass eine Injektion, welcher Art auch immer, in infiltrierte Gewebe selbst mit Novocainzusatz schmerzhaft ist, kommt man in jedem Falle auch ohne sie mit der i. m. Injektion allein aus. Es kann dadurch ein ernstes Krankheitsbild verschleiert und ein chirurgisches Vorgehen zu spät kommen.

Von dem Umspritzen von Furunkeln in der Chirurgie mit Penicillin-Novokain-Lösungen ist man auch wieder abgekommen.

Dass man mit submuköser Depotlegung mit Penicillin in die Umschlagfalte (nicht in entzündlich infiltrierte Gewebe) vor der Mundschleimhaut eine gute Wirkung erzielen kann, davon konnte ich mich in einigen Fäl-

len *experimendi causa* bei Patienten, die ihr Einverständnis dazu gaben, überzeugen. Genau so konnte ich mich aber davon überzeugen, dass man in diesen Fällen, es handelte sich hauptsächlich um *Dentitio dif-
ficilis* bei unteren Weisheitszähnen mit Kieferklemme, mit der i.m.-Injektion von 1-2 x pro Tag 400 000 E Depotpenicillin vollen Erfolg erzielt, d.h. dass die Kieferklemme in 5-10 Stunden bedeutend zurückging und die entzündlichen Reaktionen abflauten.

O. HOFER bedient sich weder dieser noch jener Methode, sondern behandelt in diesen Fällen ohne Penicillin antiphlogistisch, er verordnet örtliche Wärme und Mundspülungen mit Salbei- oder Kamillentee einige Male am Tage, Sprechverbot und flüssige oder halbflüssige Nahrung. Ist der entzündliche Prozess abgeklungen, und das gelingt mit dieser Methode fast ausnahmslos, dann kann man an die operative Entfernung des Zahnes schreiten. Man hat mit dieser Behandlung dem obersten Grundsatz der Penicillin-Applikation, nämlich es nur für lebensbedrohliche Fälle zu reservieren, entsprochen.

Die drei Behandlungsformen, das submuköse Penicillindepot, die i.m.-Injektion und die Behandlung ohne Penicillin differiert nur in dem Faktor Zeit und Kosten. Die erste Applikationsform ist die am schnellsten wirksamste, die zweite differiert um Stunden und die dritte um Tage (1-2). Die Kosten sind bei der ersten Applikation am höchsten, weil der Penicillin-Blutspiegel bei submuköser Deponierung rascher unter therapeutische Mindestwerte sinkt als bei der i.m.-Injektion und daher früher erneuert werden muss.

Speichelkonzentrationen verschiedener Antibiotika.

BENDER (94) untersuchte die Speichelkonzentrationen nach Applikation von Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol und Aureomycin. Die höchsten Konzentrationen waren im Serum wie im Speichel nach einer Stunde festzustellen. Der therapeutische Mindestspiegel hielt 6-8 Stunden an. Die Konzentration von Penicillin war mit oder ohne Kombination mit Streptomycin gleich hoch. Chloramphenicol kann nach i.v.-Verabreichung auch im Speichel nachgewiesen werden, dabei ist die Höchstkonzentration innerhalb von 30 Minuten erreicht. Nach 24 Stunden ist das Antibiotikum bei der Verabreichung von 50 mg i.v. im

Speichel nicht mehr nachweisbar. Aureomycin erscheint nach i.v. Verabreichung bereits nach 15 Minuten im Speichel, nach 24 Std. war kein Aureomycin im Speichel mehr nachweisbar.

2. BAKTERIOLOGIE DER MUNDHÖHLE

Der gesunde Neugeborene kommt keimfrei zur Welt. Erst nach 2-3 Tagen lassen sich im Speichel Mikroorganismen nachweisen. Der Umfang der Mundflora nimmt mit dem Alter zu.

Die Verteilung der Mikroorganismen ist nicht einheitlich in der Mundhöhle. Die glatte Schleimhaut ist keimarm, die kariösen Zähne, die Schleimhautfalten, die Tonsillenpfropfe sind sehr keimreich.

In 1 ccm frischem Speichel sind ca. 2-20 Millionen Keime festgestellt worden.

Im folgenden soll in einer tabellarischen Übersicht die wichtigsten Mikroorganismen der Mundhöhle angeführt werden:

Tabelle VI

Wesentliche Mikroorganismen der Mundhöhle

I. Kugelbakterien (Kokken)

a) Kugelbakterien, nach Gram entfärbt

1. Meningococcus (Fraenkel, Weichselbaum)
2. Mikroccoccus catarrhalis
3. Diplococcus crassus
4. Diplococcus flavus

b) Kugelbakterien, nach Gram färbbar

1. Mikrokokken
2. Staphylokokken

Pyococcus albus

" *aureus*

" *citreus*

3. Streptokokken

Streptococcus viridans

" *longissimus*

" *lacticus* (Heim, Kruse)

" *pyogenes*

" *lanceolatus*

4. Diplokokken

Diplococcus pneumoniae (Fraenkel, Weichselbaum)

Streptococcus mucosus

II. Stäbchenbakterien (Bazillen)

a) nach Gram färbbar

1. *Bacillus diphtheriae*

Typus *gravis*

" *mitis*

" *intermedius*

2. *Pseudodiphtheriebazillen* (Hoffmann)

3. *Bazillus tuberculosis*

4. *Bazillus azidophilus*

5. Milchsäurebakterien

6. *Bazillus putrificus*

7. *Bazillus subtilis*

8. *Aktinomyceten*

9. *Bazillus anthracis*, *Tetanusbazillus*,

Bazillus phlegmones emphysematosae (Franke, Welch),

Rauschbrandbazillus (Foth),

Pararauschbrandbazillus (Kitt)

b) nach Gram entfärbbar

10. *Bakterium typhi*

11. *Vibrio cholerae*

12. Gruppe der sogenannten "hämoglobinophilen" Bakterien

Bazillus influenzae (Pfeiffer)

Bazillus pertussis

13. Gruppe der saprophytischen und halbparasitischen
Bakterien
 Bakterium proteus vulgare
 Bakterium coli
 Bazillus pyocyaneus
 Bazillus prodigiosus

III. Anaerobe Flora

a) Gruppe der Leptotricheen (Fadenbakterien)

1. Leptotrix tenuis
2. " lemniscata
3. " fragmentata
4. " lanceolata
5. " maxima

b) Gruppe der Spirillen (Schraubenbakterien)

1. Spirillum buccale (Fortner)
2. " " (Koch)
3. Spirocheta dentium (Mühlens)
4. " vincenti
5. " refringens

c) Gruppe der fusiformen Bazillen

1. Clostridium multiforme
2. Bakterium melaninogenisum

d) weitere anaerobe Bakterien

1. Vibrio buccalis (Mühlens)
2. Bakterium buccalis maximus (Miller)
3. " Gi IX
4. Streptobazillus Gi XXII
5. " Gi XXVI
6. " Gi X

3. INFektionen DER MUNDschLEIMHAUT

Eine sehr häufige Erkrankung der täglichen Sprechstunde des Zahnarztes ist die generelle oder teilweise Entzündung mit oder ohne Exulceration der Mundschleimhaut. Von der marginalen Gingivitis bis zur Gingivitis ulcerosa kommen alle ulcerösen Prozesse der Mundschleimhaut vor. Dekubitalgeschwüre bei Prothesenträgern oder Ulcera von scharfen Zahnfüllungs- oder Kronenrändern, sowie die infektiösen Taschen von paradentitischen oder paradentotischen Zähnen können Ausgangspunkte partieller und generalisierter Mundschleimhautentzündungen sein. Auch die aphtösen Schleimhauterkrankungen wie wir sie häufig sehen, können Patienten zum Zahnarzt führen. Die althergebrachten Mittel, wie Zahnsteinentfernung, Pyoktanin-, Chromsäure-, Tannin-, Methylenblau- und Argentum nitricum-Pinselungen und H_2O_2 -Spülungen können in vielen Fällen schon zum Erfolg führen. Bei Spirillosen kann Salvarsan helfen. Die Spirillen sind als sekundär eingewanderte Saprophyten anzusehen, die auf dem Boden der entzündlich geschädigten Schleimhaut eine besondere Virulenzsteigerung entwickeln ohne ursächlich an diesen Erkrankungen beteiligt zu sein. Spirillose ist also ein Pseudonym und nichtssagender Sammelbegriff beinahe aller Mundschleimhauterkrankungen. Manchmal jedoch sind die Schleimhautaffektionen sehr renitent und dann werden die Patienten als ultima ratio vom Praktiker an die Klinik verwiesen.

HOCHREITER (95) berichtet über die günstige Wirkung von Aureomycin-Dental-Paste bei lokaler Behandlung von Infektionen der Mundhöhle, GOLDMAN und BLOOM (96) bestätigen diese Befunde und weisen auf die Vorteile der lokalen gegenüber der generellen Aureomycin-Applikation bei der Behandlung der akuten Phase der ulcerösen nekrotisierenden Gingivitis hin. Der Vorteil der lokalen Therapie liegt im Wegfall der Nebenerscheinungen, von Nausea, Erbrechen und Durchfällen. RÖCKL und MARCHIONINI empfehlen bei Stomatitis aphtosa eine kombinierte perorale und lokale Aureomycinbehandlung: eine Kapsel zu 250 mg in 100 ccm H_2O auflösen und den Mund spülen zu lassen oder 50-100 mg Tetracycline nach dem Essen einzustreuen (97). Es wird in diesem Zusammenhang auf die Gefahr der Soorpnemonien mit Todesfolge bei Überhandnehmen der Pilzflora (*Candida albicans*) durch zu lange lokale

Behandlung mit Tetracyclinen (Aureomycin) hingewiesen und dringend empfohlen, die Lokalbehandlung nicht über 8 Tage auszudehnen.

ROSENTHAL und WINTER (98) fanden Penicillin- und Streptomycin-Lösungen wirksam bei der Plaut-Vincent-Infektion und der Gingivitis marginalis und heben hervor, dass die Streptomycin-Lösungen sich länger aufbewahren lassen als die Penicillin-Lösungen.

Wir möchten aber vor einer lokalen Streptomycin-Behandlung wegen der Gefahr der raschen und irreversiblen Resistenz und der gelegentlich heftigen Nebenerscheinungen (Empfindlichkeitstestung!) warnen. Ebenso wollen wir das Mittel nur für septische lebensbedrohliche Fälle und für die Behandlung der spezifischen Erkrankungen (Tbc) reserviert wissen.

Penicillin lokal geben wir grundsätzlich nur in Verbindung mit parenteralen Gaben, einmal wegen der sichereren Wirkung und zum anderen wegen der Gefahr der Resistenzsteigerung bei unterschwelligen Penicillingenaben, was durch die Verdünnungstendenz des Speichels naheliegt. Andererseits lässt sich Penicillin parenteral und Tyrothricin lokal vorteilhaft kombinieren. Voraussetzung ist, dass der Bakterientest *Staphylococcus aureus* und *albus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Corynebakterium diphtheriae* ergeben hat. Alle angeführten Bakterien sind sowohl Penicillin- als auch Tyrothricin empfindlich mit dem Vorteil, dass Tyrothricin keine Resistenzsteigerung und keine Sensibilisierung verursacht. "Noma" spricht auf Penicillin gut an und ist heute ungefährlich (99).

Handelt es sich um eine "Spirillose", spricht Penicillin parenteral gut an und eine lokale Behandlung mit Penicillin erübrigt sich. Auch die Behandlung der Stomatitis epidemica beim Menschen verläuft nach MOHR (100) unter Gaben von Terramycin und Aureomycin (oral) erfolgreich. MOHR schlägt auf Grund seiner Erfahrungen 6 stdl. 500 mg oder 3 stdl. 250 mg innerhalb 3-4 Tagen vor. Während KRANZ (101) Vit. B 12 und Aureomycinlösungen zum Spülen für die Behandlung der Stomatitis aphthosa (1-2 Spritzen B 12) vorschlägt, gibt NATZEL (102) neben den üblichen Mitteln eine 1/2 %ige Aureomycinlösung zum Spülen an. Uns erscheint eine 1/2 %ige Aureomycinlösung in Bezug auf den vermehrten Speichelfluss bei Stomatitis und der damit verbundenen Verdünnung des Mittels zu niedrig gegriffen.

Zur Behandlung von Schleimhaut-Ulcerationen im Munde schlägt JARMILLO Touchieren mit einer Lösung von 25 mg Terramycin in 5 ccm Aqua dest. vor, bei gleichzeitigen parenteralen Terramycin-Gaben. Ferner berichtet er bei Paradentose und Paradentitis mit einer parenteralen und lokalen Terramycinbehandlung eine erhebliche Besserung erreicht zu haben. Es wurden 500 bis 750 mg Terramycin peroral als Anfangsdosis gegeben und dann 6 stdl. 250 mg bis insgesamt 4 bis 4,25 g Terramycin in Form des Chlorhydrates. Ulcera wurden mit Terramycinlösung touchiert (25 mg pro 5 ccm Aqua dest.). KRASSE wies eine quantitative Hemmung der Mundbakterienflora bei Gesunden durch Einlegen einer Aureomycintablette (15 mg) in das Vestibulum oris nach und beobachtete die maximale Wirkung nach 5-8 Stunden, die während 48 Stunden langsam nachliess. Er wies auf die Möglichkeit einer Prophylaxe hin.

GOTTLIEB (103) berichtet über 14 von ihm an der zahnärztlichen Hochschule Dänemarks behandelten Fällen von Stomatitis aphtosa recidivans. Es wurden Aureomycin-Lutschtabletten und Aureomycin-Lösungen zum Mundspülen verwendet. Die Lösungen wurden täglich neu zubereitet und täglich 8-10 mal je 5 Minuten lang gebraucht. Tabletten sind nach Ansicht des Verfassers in der Anwendung einfacher, aber verursachen öfters Reizungen der Schleimhäute. Alle vom Verfasser behandelten Fälle hatten jahrelang bestanden mit ständigen Rezidiven in höchstens 1 monatigen Abständen. Die Behandlung mit Aureomycin erbrachte bei der grossen Mehrzahl der Patienten gute bis zu 1 1/2 Jahren nachkontrollierte Erfolge. WELSH (104) schlägt 0,5 %ige Aureomycin-Lösung vor, die 3-4 x täglich für 10 min. im Munde zu behalten ist.

Die relativ selten vorkommenden tuberkulösen Prozesse der Mundschleimhaut werden in 80-90 % der Fälle, wenn man nur die antibiotische Therapie berücksichtigt, durch Streptomycin (Dihydrostreptomycin) parenteral oder lokal zur Ausheilung gebracht. Auch Viomycin eignet sich besonders gut zur Kombination oder Ersatz bei Unverträglichkeit gegenüber Streptomycin und Dihydrostreptomycin natürlich neben den ausgezeichneten übrigen nicht antibiotischen Tuberkulostatika wie PAS, INH (Isonikotinsäurehydrazid = Neoteben, Rimifon), Conteben (TB 1) und Solvoteben bei der Behandlung tuberkulöser Schleimhautprozesse. Die tuberkulösen Ulcera der Schleimhaut stellen meist Sekundärinfektionen nach Lungen-

prozessen, weniger Primärinfektionen von aussen dar. Invasionspforte ist die vielfältige Möglichkeit von Läsionen der Mundschleimhaut. Der Lupus der Mundschleimhaut stellt meistens die Fortsetzung des Haut- oder Nasenschleimhautlupus auf die Mundschleimhaut dar (105). Nach JORDAN und RÖCKL (106) kommt dem Terramycin bei der Behandlung der Tuberkulose der Haut keine Bedeutung bei.

Wiederholt rezidivierende Fälle von Infektionen der Mundschleimhaut haben wir an der kieferchirurgischen Station des allgemeinen Krankenhauses Linz, Leiter Prof. HOFER, wie folgt behandelt:

Einem Teil der Patienten wurde Aureomycin (in Kapseln zu 250 mg 3-4 Tage lang 6 stdl. eine Kapsel) verabreicht, nachdem vorher eine gründliche Zahnsteinentfernung und Mundspülung mit H_2O_2 vorgenommen worden war (103, 107-109). Der andere Teil der Patienten wurde nur lokal mit Terramycinpaste behandelt. Es traten nur zwei Fälle auf, die leicht rezidierten, d.h. eine Verschlechterung im Sinne einer stärkeren Rötung nach Beendigung der Behandlung zeigten, die aber in keinem Vergleich zur dem ursprünglichen Bild stand. Sie wurde durch zusätzliche Terramycin-Lutschtabletten-Gaben endgültig zum Verschwinden gebracht. Terramycin-Dental-Pasten, 3 %ig, wurde in Form von feinen Wattefaserverbänden in die Taschen und Interdentalräume nach vorheriger gründlicher, wenn nötig unter Leitungsanaesthesie durchgeführten Zahnfleischentfernung eingeführt und der Patient angewiesen, in den nächsten zwei Stunden nichts zu essen, zu trinken oder viel zu sprechen. In schweren Fällen oder bei Rezidiven (s.o.) gaben wir zusätzlich noch 6 Lutschtabletten Terramycin zu 15 mg tgl. und liessen den Patienten morgens 2 Tabl., mittags 2 und abends 2 Tabl. in einstündlichen Abständen lutschen. Der Erfolg war in jedem Falle offensichtlich. Zwei über 5 und 6 Wochen gehende schwere Stomatitisfälle, die mit althergebrachten Mitteln wiederholt behandelt worden waren und immer wieder zu Rezidiven führten, wurden mittels Terramycin-Dental-Paste als Wattefaserverband oder zusätzlichen Lutschtabletten zur Heilung gebracht. Sie sind nach einer 1/2 jährigen Kontrolle nicht wieder aufgetreten. Die mit Aureomycin-Kapseln peroral behandelten Fälle zeigten gelegentlich Nebenerscheinungen in Form einer leichten gastrointestinalen Verstimtheit. Sie gingen nach Beendigung der Behandlung sofort wieder zurück oder traten bei gleichzeitigen Vitamin-B-Komplex- und

Vitamin K-Gaben nur gelegentlich auf. Nie waren die Nebenerscheinungen so stark, dass auf die Aureomycin-Behandlung verzichtet werden musste.

Eine experimentelle Untermauerung dieser klinischen Ergebnisse erbrachten LAMMERS und DORNER (110), die nach der Eingabe von Penicillin-Tabletten ein fast schlagartiges Verschwinden der pathogenen Keimarten innerhalb von 24-48 Stunden aus der Mundhöhle beobachteten.

Allergische Erscheinungen an der Mundschleimhaut nach der Applikation von Antibiotika sind beobachtet worden (111).

4. INFEKTIÖSE ERKRANKUNGEN DER SPEICHELDRÜSEN

Häufig sind Konkrementbildungen im Ausführungsgang der Speicheldrüsen die Ursache für eine Sekretstauung mit Schwellung und entzündlichem Prozess in der Drüse. Die Sublingual- und Submandibulardrüse und ihre Ausgänge sind häufiger befallen als die Parotis, in der gelegentlich Speichelsteine in grösserer Zahl zu finden sind. Die Schwellung und Stauung von Sekret und Eiter wird durch die Spaltung des Ausführungsganges und Entfernung des Speichelsteines behoben und damit meist auch der ganze entzündliche Prozess ohne dass Antibiotika benötigt werden (112).

Die chronische Parotitis ist sehr schwer zu beeinflussen und rezidiert trotz Antibiotika und Sulfonamidbehandlung immer wieder. Der Verlauf der Parotitis epidemica ist als Viruserkrankung durch die Antibiotika nicht zu beeinflussen, auch nicht zu verkürzen (113).

Dagegen stellt die akute eitrige Parotitis postoperativa eine Domäne der Penicillintherapie dar. Diese, einige Tage nach grossen Operationen auftretende akut eitrige Parotitis wird durch Instillation von Penicillin direkt in den vorher erweiterten Ductus geheilt. LINK (114) empfiehlt 50 000 E in 1-2 ccm physiol. Kochsalzlösung in 2-3 Injektionen innerhalb 3-5 Tagen. HOFER injiziert einmal 200 000 E Penicillin in 2 ccm physiol. Koch-

salzlösung in den vorher dilatierten Ductus. Beide Parotisausgänge werden nicht in einer Sitzung instilliert, sondern mit einem Intervall von 1 Tag. Eine parenterale Penicillinapplikation alleine hat nicht einen so eindeutigen Erfolg aufzuweisen, wie die lokale durch Instillation. Das zeigt der Fall eines 44-jährigen Patienten, bei dem 5 Tage nach einer Magenresektion eine akute eitrige Parotitis beidseitig auftrat und dem gleich bei Einsetzen des Fieber 1,2 Mill.E. tgl gegeben wurden. Trotz dieser hohen täglichen parenteralen Gaben kam es erst nach Instillation in den Ductus zu Fieberabfall von 38,5 auf 37,8 und darauffolgender rascher Heilung.

KING (115) berichtet, dass die postoperative Parotitis eine seltene Komplikation geworden ist und dass ihre Häufigkeit von 1:135 auf 1:35 000 abgesunken sei. An der Mayo-Klinik beträgt die Mortalität nur noch 4%.

HEINEN (116) verneint die stomatogene Genese der postoperativen akuten eitrigen Parotitis, sondern nimmt ihre Ursache in hämatogenen und lymphogenen Bakterienembolien von einem Focus oder dem Operationsgebiet ausgehend an. Er tritt bei septischen Formen für ein aktives chirurgisches Vorgehen innerhalb der ersten 24 Stunden ein. Er inzidiert hinter dem Tragus knapp oberhalb der unteren Gehörgangswandung parallel zum Facialisverlauf im mittleren Parotisanteil. Nur in einzelnen Fällen ist danach die Incision am tiefsten Punkt mit Drainage noch erforderlich. Die Frage einer antibiotischen Prophylaxe und Therapie lässt er offen.

HOFFER (117) erklärt die Ursache der eitrigen akuten Parotitis postoperativa mit dem Sistieren des Speichelflusses durch Gaben von Atropin und Morphin als Operationsvorbereitung. Nach schweren Operationen häufig vernachlässigte Mundpflege führt zu massiver Vermehrung des Bakteriengehaltes in der Mundhöhle und damit zur Einwanderung pyogener Keime durch den Ausführungsgang in die Drüse. Die Tatsache, dass bei schweren Kiefernbrüchen und damit Verschlechterung der hygienischen Verhältnisse in der Mundhöhle die eitrige Entzündung der Ohrspeicheldrüse fast niemals beobachtet wird, scheint dafür zu sprechen, dass die Sekretionsstörung die primäre Ursache für die Erkrankung zu sein scheint. Die gesteigerte Speichelsekretion nach solchen Traumen verhindert das Aufsteigen der Infektion durch den Gang. Die oben angeführte Penicillininstillation in den Ductus parotidius wird als Therapie vorgeschlagen.

Diese Auffassung der Pathogenese der eitrigen Parotitis vertritt auch SCHMIDT (118), der bei postoperativer Parotis nach Laparotomien und anderen chirurgischen Eingriffen gute Erfolge mit der Instillation von Antibiotika in den Ductus gesehen hat.

5. AKUTE UND CHRONISCHE OSTEOMYELITIS

Wie die Therapie der akuten Osteomyelitis im allgemeinen durch die Antibiotika einen entscheidenden Wandel erfahren hat, so ist auch in der Therapie der akuten Kieferosteomyelitis im besonderen ein eindrucksvoller Fortschritt erzielt worden. In etwa 85% der Fälle kommt der *Staphylococcus aureus* als Erreger in Frage, in etwa 10% Streptokokken und 5% Pneumokokken und andere. Bei chronisch fistelnden Osteomyelitisfällen liegt häufig eine Misch- bzw. Sekundärinfektion vor, wobei auch Anaerobier, z.B. *Coli* oder Enterokokken im Kiefer eine Rolle spielen können. Die Unterkieferosteomyelitis neigt schon aus anatomischen Gründen zur Ausbreitung und Übergang in das chronische Stadium, weil der kompakte Knochen ein Durchbrechen nach Aussen erschwert.

Die Aetiologie ist fast ausschliesslich eine dentogene: über Karies, Pulpitis, Pulpentod, Gangrän, Periodontitis oder periapikale Ostitis kann es zur Osteomyelitis kommen. Gelegentlich kann es sich auch um einen blanden Entzündungsprozess handeln, z.B. nach Chemikalien, die zur Wurzelfüllung verwendet wurden. Andere Infektionsquellen sind die tiefen Taschen, die zu Alveolarabszessen, Periodontitis, Ostitis und schliesslich zur Osteomyelitis führen können. Als dritte Möglichkeit sind Traumen wie Kieferfrakturen, Schussbrüche und operative Eingriffe, und hier wiederum besonders schwierige Extraktionen oder operative Entfernung von Wurzelresten mit Abtragung der alveolären Knochenwände, als Entstehungsursachen einer Osteomyelitis in Betracht zu ziehen. Die letztgenannten Arten der Osteomyelitis-Genese sind heute durch die Chemo- und Antibiotikatherapie selten geworden. Man ist nämlich jederzeit in der Lage, einen solchen sich anbahnenden Prozess zu kupieren.

Die Diagnose der Osteomyelitis ist stets nach klinischen und subjektiven

Symptomen zu stellen. Es soll niemals der röntgenologische und bakteriologische Nachweis abgewartet werden. Die Penicillin-Therapie und die Behandlung mit den übrigen Antibiotika hat bei dem geringsten Verdacht mit überdurchschnittlichen Dosen einzusetzen. Röntgenologisch lässt sich nämlich erst oft 10-14 Tage nach Beginn der Erkrankung ein Entkalkungsprozess feststellen und damit die Diagnose sichern. Man ist aber dann mit der Therapie bereits in Verzug geraten.

Auch während massivster Behandlung mit Antibiotika setzt sich die Entkalkung noch weiter fort, und zwar bis zu 4-5 Monaten nach der Beseitigung der infektiösen, klinischen Ursachen, d.h. der Infektion aus Knochen und Periost. Im Röntgenbild verlieren die Trabekel ihre Kontraste: Klarheit und Regelmässigkeit weichen einer Verschwommenheit der Konturen. Unter der Behandlung werden die verlorenen Eigenschaften wieder gewonnen und die eigentliche Knochenstruktur wiederhergestellt. Das Röntgenbild gleicht nach der Heilung somit wieder dem ursprünglichen Bild, dass die Annahme nahe liegt, es handele sich bei dem Prozess um keinen Knochenabbau und Wiederaufbau, sondern lediglich um eine Entkalkung und Wiederverkalkung des unveränderten Knochengerüsts.

Wenn bei der Unterkieferosteomyelitis von verschiedenen Seiten auf die Gefahr der Spontanfraktur während des Entkalkungsprozesses hingewiesen wird, so ist diese doch nicht so sehr zu fürchten, da die organischen Substanzen, also elastische Elemente vorherrschen. Anders ist dies bei grosser Sequesterbildung, wo es sich um echte Zerstörung und Wiederaufbau des Knochens handelt, hier könnte es einmal sein, dass eine erhöhte Disposition zur Spontanfraktur geschaffen wird. Aus diesen Überlegungen heraus, ist eine Schienung des Kiefers vorgeschlagen worden.

Röntgenaufnahmen in verschiedenen Stadien der Krankheit haben zwar ihren Verlauf in Bezug auf Entkalkung, Verkalkung, Sequesterbildung mit Ausstossung und Resorption von "Sequestern" verfolgen lassen, aber die pathologischen Vorgänge nicht ganz erhellen können. Es steht fest, dass diese Entkalkung, die wohl auch bei nicht mit Penicillin behandelten Fällen auftreten, und als Folge der ersten Infektion anzusehen sind, als erste Phase in dem pathologischen Geschehen gelten und dass es bis

dahin bei Penicillinbehandelten und nicht behandelten Fällen einen parallelen Verlauf gibt. Die Entkalkung setzt sich, wie schon erwähnt, auch unter Penicillin fort. Ob die Entkalkung durch die Einwirkung von Toxinen, durch den Druck des wuchernden Granulationsgewebes, oder die gesteigerte Vaskularisation der Entzündung bewirkt wird, ist nicht geklärt. Wenn die Penicillinbehandlung rechtzeitig einsetzt, kann die Entkalkung sehr geringfügig bleiben oder überhaupt nicht auftreten, bzw. wenn nicht häufig genug Röntgenbilder angefertigt werden, überhaupt nicht beobachtet werden. Bei operativem Vorgehen kann die Röntgenaufnahme weniger deutlich werden durch die vermehrte subperiostal angelagerte Knochenmasse und damit Röntgenstrahlenundurchlässigkeit dieser Schichten. Häufig können, nachdem der Knochen bereits völlig steril ist, kleine Knochensequester, besonders in der Corticalis beobachtet werden, die wie sterile Implantate oder Transplantate reaktionslos einheilen können. Man sollte aus diesem Grunde sich nicht befleißigen, solche Sequester aufzuspiüren und schon gar nicht versuchen, diese operativ entfernen zu wollen.

Es hat sich klinisch erwiesen, dass Fälle mit einem Therapiebeginn nach dem 5.-10. Krankheitstag viel schlechtere Aussichten auf eine primäre Heilung haben, als die frühbehandelten. Von Vorteil kann bei der Behandlung mit Antibiotika der Nachweis des durch Punktion des Knochenmarks oder durch Incision von Abszessen gewonnenen Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber den in der Klinik üblichen Antibiotika sein. In der Praxis ist es aber meistens so, dass Erregernachweis und Empfindlichkeitstestung den therapeutischen Massnahmen nachhinken und die Möglichkeit, Material zur Untersuchung zu gewinnen, häufig nicht besteht. Man kann dann, um sicher zu gehen, ein Breitspektrum-Antibiotikum anwenden. Niemals aber darf mit der Hoffnung gespielt werden, einen osteomyelitischen Prozess alleine mit Chemotherapeutika, im besonderen Antibiotika, beherrschen zu können. Es wird fast immer eine kieferchirurgische Fachbehandlung notwendig werden. Damit soll aber nicht gesagt sein, dass in jedem Falle ein chirurgisches Vorgehen angezeigt ist.

Die chirurgische Behandlung besteht aus Incision von subperiostalen Abszessen, Drainage und Instillation von Antibiotika lokal in Knochenhöhlen, Sequestrotomie und nach Abheilen der Prozesse und bei bestehenden gröss-

ren Kontinuitätsdefekten eventuell Transplantation von Knochenspänen.

Durch Einhaltung der Behandlungsrichtlinien sowohl konservativer als auch chirurgischer Art konnte die Letalität der Kieferosteomyelitis fast gänzlich vermieden und der Übergang von akuten in chronische Stadien der Erkrankung aufs Äusserste beschränkt werden. Die Domäne der Kieferosteomyelitisbehandlung ist nach wie vor trotz zunehmender Staphylokokkenresistenz speziell in Krankenanstalten, das Penicillin geblieben. Es werden 1-2 Mill.E tgl. je nach Lage des Falles und bevorzugt Penicillin-G-Na vorgeschlagen. Procain-Penicillin, d.h. Depot-Penicillin wird erst nach Abklingen der akuten klinischen Erscheinungen befürwortet. Die Knochenmark-Penicillinspiegel liegen 2-25 % unter den Werten der Serumkonzentration. Wie schon erwähnt, sind bei Staphylokokkenresistenz Breitspektrumantibiotika, wie Aureomycin, Terramycin, Achromycin und Chloramphenicol mit 6 stdl. Dosen von 500-750 mg oral zu geben, was einer Tagesdosis von 2-3 g entspricht. Aureomycin und Terramycin können auch intravenös, 500 mg alle 12 Stunden, verabreicht werden, dies ist aber weniger zu empfehlen. Streptomycin kann in Kombination mit Penicillin oder Aureomycin-Terramycin häufig eine gute Wirkung haben, es ist aber bei längerer Krankheitsdauer wegen der schnellen Resistenzsteigerung und der möglichen Sensibilisierung eher abzulehnen. Auch eine Kombination von Supronal, etwa 10 g Tagesdosis, mit Antibiotika hat sich bewährt. Die Behandlung soll niemals unter 3 Wochen abgebrochen werden, da sich sonst nekrotische Prozesse, Markphlegmonen, Sequestrierung und Fortschreiten des osteomyelitischen Prozesses im Unterkiefer, z.B. in Richtung auf den aufsteigenden Ast mit nachfolgendem Einbruch in das Kiefergelenk, sowie multiple subperiostale Abszessbildung nicht verhindern lassen. Die lokale Instillation von 200 000 E Penicillin hat sich als zusätzliche Behandlung gut bewährt.

Bei der Behandlung der chronischen Osteomyelitis scheint das Penicillin im Mittelpunkt der Behandlung zu stehen. Nach MOCOLEM (119) ist Penicillin in der Lage, einen vormals extrem chronischen Krankheitsprozess, wie ihn die chronische Osteomyelitis darstellt, in seiner Heilung ganz wesentlich abzukürzen. Trotzdem befürworten verschiedene Autoren neben der Behandlung mit Antibiotika die chirurgische Behandlung. ALTEMEIER (120) sieht in der chirurgischen Drainage, einschliess-

lich der Sequestrotomie das Wesentliche für die Behandlung der chronischen Osteomyelitis, auch wenn Penicillin gegeben wird. LYONS (121) ist der gleichen Meinung, will aber bei platten Knochen ohne Sequestrierung die Behandlung alleine durch Penicillin wirksam gesehen haben. Die lokale Behandlung mit Penicillin ist nach ANDERSON et al. (122) bei der chronischen Osteomyelitis in folgender Form besonders wirksam: Verff. instillieren zur lokalen Behandlung eine Lösung von Penicillin-Ca oder Penicillin-Na mit 1 000 E pro ccm unmittelbar in die Eiterhöhle, eventuell mit Hilfe kleiner Drains oder Penicillingetränkter Gummischwämmchen, die direkt in die Abszesshöhle eingebracht werden. Alle 24 Stunden wird zweimal instilliert.

6. SINUSITIS MAXILLARIS

Bei den eitrigen Nebenhöhlenerkrankungen können akute, subakute und chronische Verlaufsformen abgegrenzt werden. Weitaus am häufigsten sind Kieferhöhlenentzündungen (in etwa 80%). An zweiter Stelle folgen Stirnhöhlenentzündungen, während Siebbeinzellen- und Keilbeinhöhlenentzündungen seltener sind. Doch sind die Komplikationsgefahren im allgemeinen bei letzteren häufiger (L d- und Orbitalphlegmone, Sinus-cavernosus-Thrombose, Meningitis, Neuritis optica retrobulbaris, Sepsis und Osteomyelitis der Schädelknochen). Bei Sinusitis maxillaris muss vor allem auf retromaxilläre Entzündungsprozesse geachtet werden (123). Bei Entzündungen der Stirnhöhlen kann es nicht selten zu ähnlichen Komplikationen wie bei Siebbeinentzündungen kommen, vor allem muss jedoch auf foudroyant fortschreitende Osteomyelitiden, besonders in der Haargrenze, des gesamten Schädeldaches geachtet werden (124).

Von den Nebenhöhlenaffektionen ist die häufigste die Erkrankung der Kieferhöhle. Die rhinogene Genese ist viel häufiger als die dentogene. Bei Extraktionen des oberen 6 oder 7 kommt es gelegentlich, auch bei lege artis durchgeführter Operation, zur Perforation der Kieferhöhle. Selbst bei sofortiger plastischer Deckung kann es zur Keimeinwanderung und zur akuten Sinusitis kommen. Häufig sind schon Stunden nach einer solchen Perforation polypöse Veränderungen der Kieferschleimhaut beob-

achtet worden. Bei der dentogenen Sinusitis wurde wieder eine Unterteilung in eine paradentogene und eine pulpogene getroffen.

Gegenüber den übrigen Nebenhöhlen zeigt die Kieferhöhle die grösste Tendenz zu Komplikationen. Vor allem sind die Orbitalphlegmone, die Sinus-cavernosus Thrombose, die fortgeleitete Meningitis, sowie die fortschreitende Osteomyelitis, wie schon erwähnt, besonders gefürchtet. Auffällig sind bei solchen, sich anbahnenden Prozessen die retrotuberalen Infiltrate, denen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss.

Bakteriologische Befunde:

Eine exakte bakteriologische Diagnose, möglichst mit Testung der Erregerempfindlichkeit ist die Grundlage der Therapie der Sinusitis mit Antibiotika (125).

In der Nase können im allgemeinen folgende Keime beobachtet werden (126): *Staphylococcus albus*, Bakterien der *Neisseria* Gruppe, diptheroide Bakterien, gelegentlich *Staphylococcus aureus* u.a. Bei Entnahme von Untersuchungsmaterial muss eine Verunreinigung mit diesen Keimen nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. Ein Direktpräparat gibt Aufschluss über die tatsächlichen Erregerverhältnisse.

Bei Infektionen der Nasennebenhöhlen können folgende Keime beobachtet werden (126): *Staphylococcus aureus*, hämolytische Streptokokken, Pneumokokken, vergrünende Streptokokken, anaerobe Streptokokken, seltener sind *Haem. influenzae* und *parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas pyocyanea*, Meningokokken u.a..

Wesentlich ist bei der akuten Sinusitis maxillaris, dass ein genügender Abfluss durch das Ostium naturale besteht, damit es nicht zu Sekretstauung, Degeneration der Schleimhaut und eventuellem Befall des Knochens kommen kann. Wenn einmal das Flimmerepithel seine Funktion eingebüsst und eine Polyposis der Schleimhaut mit Empyembildung eingesetzt hat, dann liegt die Gefahr einer Otitis oder Osteomyelitis der anliegenden Knochenwände nahe. Man muss also für Abfluss des Sekretes bei der akuten pyogenen Sinusitis maxillaris sorgen und die Kieferhöhle mit lauwarmem Wasser oder einer Desinfektionslösung z.B. Inspirol spülen.

Andere Autoren empfehlen eine lokale und parenterale Chemotherapie. UTEH empfiehlt lokal und parenteral Aristamid (6-Sulfanil-amido-4-dimethyl-pyrimidin, Nordmark), 6 g oral tgl. und Aristamid-Gel lokal in die Kieferhöhle. Er berichtet von 47 Patienten, von denen 39 nach 3-5 Instillationen zur Ausheilung kamen.

Behandlung der Sinusitis mit Penicillin: Während üblicherweise Dosen von 600 000 bis 800 000 E als Mindestdosen empfohlen werden, werden auch gelegentlich Maximaldosierungen bis zu 5 Mill. E pro Tag als notwendig erachtet. Dadurch können hohe Antibiotikakonzentrationen am Infektionsherd erreicht werden, zumal die schlechte Durchblutung und die Abdröselung der entzündeten Schleimhaut von der Blutversorgung eine Erzielung von ausreichenden Antibiotikakonzentrationen vom Blutwege her erschweren (127).

Nach SMITH (128) und DAVISON (127) ist folgendes Therapieschema erfolgreich:

- a) Penicillin + Sulfonamide (6-12 g tgl.)
- b) Penicillin + Streptomycin (1-2 g tgl.)
- d) Aureomycin, Terramycin (1,5 - 2 g tgl.)
- e) Chloromycetin (3 g tgl.).

Therapiedauer 2-3 Wochen, bei Anwendung von Maximaldosen u.U. nur 7-10 Tage. Ausserdem kann zusätzlich eine Aerosoltherapie in Frage kommen, eine alleinige Aerosoltherapie ist jedoch nicht ausreichend.

TRAUTERMANN schlägt bei chronischen Kieferhöhlenempyemen ölige Depot-Penicillin-Füllungen vor (1-4 mal je 1 1/2 ccm Depocillin, 300 000 E pro 3 ccm in 3-4 Tagen Abstand). Wenn nach 6 Spülungen keine Heilung auftritt, ist die Radikaloperation zu empfehlen. HAUSER u.a. sind dagegen der Meinung, dass bei akuter Sinusitis die Instillation von Penicillin zu kurz einwirkt und nicht imstande ist, eine tiefer im Gewebe liegende Infektion zu erfassen. Auch bei spezifischer-chronischer Sinusitis schlägt er in jedem Fall ein chirurgisches Eingreifen vor.

HERRELL u. Mitarb. (52) empfehlen systematische Penicillingaben bei Sinusitis vor der lokalen Instillation. Van de LOO (129) berichtet über 95 Fälle, von denen nur 14 der radikalen Therapie zugeführt werden mussten, nachdem regelmässig ein öl-suspendiertes Novocain-Penicillin (300 000 E

pro 5 ccm, Nopenol-Höchst) Verwendung fand. HAAS will gute Erfolge mit Tyrosolvin (Tyrothricin)-Spülungen gesehen haben. HOFER lehnt die parenterale Gabe von Penicillin oder die orale Zuführung von Sulfo-
namiden, Tetracyclinen und Chloromycetin, wie sie von anderen Autoren vorgeschlagen wird, wegen der schlechten Diffusion dieser Mittel ab. Gegenüber der lokalen Behandlung in Form von Antibiotika-Instillationen verhält sich HOFER wegen der schlechten Haftfähigkeit und zu kurzen Verweildauer in der Höhle und der Möglichkeit der Konkrementbildung bei Trägersubstanzen skeptisch, vor allem auch deshalb, weil er oft mit desinfizierenden oder auch nur wässrigen Spüllösungen genau so gutes Ansprechen gesehen hat. Erst wenn sich die Gefahr einer Komplikation abzeichnet, gibt HOFER 3 x 300 000 E Penicillin tgl. oder Penicillin in Kombination mit einem Sulfonamid oder einem Breitspektrum-antibiotikum wie Aureomycin, Terramycin, Achromycin (2 g tgl. in 6 stündl. Teildosen). Ist das akute Stadium abgeklungen, dann werden Passagehindernisse, wie z.B. eine Septumdeviation, beseitigt und die eventuelle Ursache für die Sinusitis, wie z.B. ein periapicaler Herd, eine Alveolarfistel, eine infizierte Zyste mit Anastomose zur Kieferhöhle beseitigt, eventuell in Verbindung mit der Radikaloperation.

Als Zeichen der nicht mehr bestehenden Entzündung der Kieferhöhle sind die Angaben des Patienten über Sistieren der eitrigten Nasensekretion sowie der Trübungs- und Flockenfreie Spülflüssigkeitsbefund zu werten. Wenn polypöse Veränderungen der Kieferschleimhaut bestehen, ist keine Aussicht mehr auf konservative Massnahmen einschliesslich der Antibiotika (130).

Die Behandlung der subakuten und chronischen Sinusitis bietet besondere therapeutische Schwierigkeiten, die stets eine fachärztliche Behandlung erforderlich machen.

Folgende therapeutische Massnahmen sind angezeigt (128, 131, 132):

1. Ausschaltung nichtbakterieller Faktoren, die eine chronische Entzündung der Nasennebenhöhlen begünstigen.
2. Beseitigung von Infektionsherden, die eine chronische Sinusitis bedingen, bzw. unterhalten (Zahn- und Knochenherde, z.B. bei Sinusitis maxillaris periapicale Herde, Alveolarfisteln, dentale Zysten, Otitis und Osteomyelitis (133)).

3. Massnahmen zur Beseitigung der Behinderung der Ausführungsgänge der Nebenhöhlen.
4. Operative Massnahmen mit Entfernung irreversibler polypös-zystischer oder fibrinöser Schleimhautveränderungen und Schleimhautneubildungen. Eine lokale Antibiotika-Anwendung hat dabei verständlicherweise keinen Sinn.
5. Eine Antibiotika-Therapie kann nur eine Wirkung zeigen, wenn diese Faktoren, die einer endgültigen Ausheilung im Wege stehen, ausgeschaltet sind.

Stets sollen die vorliegenden Infektionserreger bestimmt und ihre Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutica festgestellt werden, da bei chronischer Sinusitis oft primär schwer beeinflussbare Keime vorliegen (127, 134).

Eine unzureichende Lokalthherapie in Form von Aerosolen, Nasentropfen oder Salben sowie ungenügende orale oder parenterale Gaben von Sulfonamiden und Antibiotika führen oft zu einer Zunahme und Überwiegen penicillinresistenter Keime.

Nach DAVISON (127) und KING (134) ergeben sich folgende Richtlinien für die Therapie der subakuten und chronischen Sinusitis mit Chemotherapeutika und Antibiotika:

- A) Von einer allgemeinen Chemotherapie (oral oder intramuskular) kann infolge der besonders ungünstigen lokalen Durchblutungsverhältnisse der entzündeten Schleimhaut der Nebenhöhlen im allgemeinen kein entscheidender Erfolg erwartet werden. Vereinzelt wurden allerdings Erfolge bei maximaler Dosierung gesehen. Die allgemeine Antibiotikatherapie, vor allem mit Breitspektrumantibiotika, hat sich besonders bei prä- und postoperativer Anwendung als wertvoll erwiesen.
- B) Lokalbehandlung chronisch entzündlicher Nebenhöhlenerkrankungen:
 - a) Auswahl der Chemotherapeutika entsprechend den nachgewiesenen Keimen sowie den Ergebnissen der Empfindlichkeitstestung.

- b) Zur Erreichung einer therapeutischen Wirkung muss ein Kontakt zwischen Chemotherapeutikum und Krankheitserregern im Bereich der gesamten erkrankten Schleimhaut gewährleistet sein.
- c) Die instillierten Chemotherapeutika müssen indifferent sein, d.h. dürfen weder chemisch noch physikalisch die Ziliartätigkeit des Flimmerepithels schädigen (Konzentration, pH-Werte, Trägersubstanz!).
- d) Bei der Verwendung von Plomben, Salben und verschiedenen anderen Trägersubstanzen muss eine ausreichende Diffusion aus den Vehikeln in die Schleimhäute möglich sein.
- e) Zur Erreichung einer antibakteriellen Wirkung muss eine ausreichend lange Kontaktdauer zwischen Chemotherapeutikum und Krankheitserreger gewährleistet sein. Diese Forderung ist infolge der raschen Abschwemmung von Antibiotikallösungen von der Schleimhaut durch die Ziliartätigkeit nur schwer erfüllbar.
- f) Die Trägersubstanzen sollen keine Neigung zur Konkrementbildung aufweisen und möglichst vollständig resorbierbar sein. Es sind dabei die besonders ungünstigen Resorptionsverhältnisse der chronisch entzündlichen Schleimhaut zu berücksichtigen (Talkum-Granulome!). Günstige Erfahrungen wurden mit Gelen und Sulfonamiden bzw. Penicillinzusätzen gemacht (135).
- g) Die Sensibilisierungsgefahr bei Anwendung von Penicillin, Streptomycin und Sulfonamiden bei lokaler Applikation muss beachtet werden.

Applikationsarten:

Zahlreiche Behandlungsverfahren wurden bisher angegeben, die jedoch nicht alle voll befriedigend und auch nicht alle zuverlässig sind (127, 134). (Umständlichkeit der Anwendung, Konkrementbildung, Schleimhautschädigung), und die je nach den befallenen Nasennebenhöhlen in Frage kommen können (131, 136-139):

1. Dauerspül- und Füllungsbehandlung mittels eingeführter Kanüle oder Katheters.

Zur Instillation kommen nach Literaturangaben (s.o.) folgende Antibiotika-Lösungen in Frage, doch sind bei chronischen Infektionen wegen der häufig vorliegenden Mischinfektionen Kombinationen bzw. Breitspektrumantibiotika empfehlenswerter.

Penicillin-G	2000 - 5000 E und mehr / ccm
Procain-Penicillin	3000 - 50 000 E / ccm
Sulfonamide	20 - 40 %ige Lösungen
Streptomycin	10 - 100 mg / ccm
Polymyxin	1 mg / ccm
Chloramphenicol	50 mg / ccm
(Leukomycin- Ohrentropfen)	
Terramycin	1 - 5 mg / ccm
Neomycin	1 mg / ccm

2. Plomben (gelatine + Agar + Chemotherapeutika) zeigten oft günstige Erfolge, doch weisen die Plomben den Nachteil auf, dass das Material nicht völlig resorbiert wird und Nachspülungen erforderlich sind. Konkrementbildungen sind besonders bei chronisch veränderten Schleimhautverhältnissen häufig (131).

3. Instillationen von verflüssigten Pasten; diese machen jedoch Nachspülungen zur Entfernung der Salbenreste erforderlich. Antibiotika haben keinen anhaltenden entscheidenden Einfluss bei der Behandlung der Ozaena, deren Aetiologie weitgehend ungeklärt ist (140).

Von besonderer Bedeutung in der Praxis ist die Indikationsstellung zur Radikaloperation der Kieferhöhle. Die Indikationsstellung basiert auf dem klinischen Bild, der bisherigen erfolglosen konservativen Behandlung (Spülungen) und auf der Röntgendiagnostik. Neuerdings wurde auch die Endoskopie der Kieferhöhle empfohlen und als Funktionsprüfung der Kieferhöhlenschleimhaut wurde die Resorptionsgeschwindigkeit von Kontrastflüssigkeiten als Gradmesser für eine noch intakte oder bereits geschädigte,

d.h. pathologisch veränderte Kieferhöhlenschleimhaut bewertet. Die Röntgendiagnostik kann zu vielerlei Irrtümern Anlass geben. Je nachdem ob mit harten oder zu weichen Strahlen gearbeitet wurde, sind strenge schwarz-weiss Kontraste oder gleichdicke Knochenweichteilschatten zu verzeichnen. Eine grau verschleierte Aufnahme kann entweder unterbelichtet oder zu lange fixiert worden sein und eine pathologische Verschattung der Kieferhöhle vortäuschen. Bei 10%iger Verkantung bei occipito-mentalen Aufnahmen kann bereits eine Verschattung bei kassettenfernen Kieferhöhlen auftreten (141). Einseitige kleinere Kieferhöhle (9% der Fälle) kann ebenfalls Anlass zu Schattenbildung geben. Infiltrationen der Wangenweichteile führen bei Gesichtsschädelaufnahmen (ment.-occip.) ebenfalls zu Verschattungen. Nach der Radikaloperation ist das Zylinder-Flimmerepithel durch Plattenepithel ersetzt worden und es bildet sich dadurch oft eine Verschattung im Röntgenbild, so dass der diagnostische Wert der Röntgenaufnahme hinfällig wird.

Bei der Beurteilung der Kieferhöhlenaufnahmen kann man als Kontrast die gesunde Kieferhöhle oder die übrigen Nebenhöhlen zur Beurteilung heranziehen. Das Bild der erkrankten Kieferhöhle zeigt unscharfe Konturen und Verdichtungen der unteren und mittleren Muschel. Für die Verschattung im pathologischen Sinn werden Periost- und Bindegewebsproliferationen verantwortlich gemacht. Auch zellreiches Exsudat, Abbau und Umbau der Randschichten des Knochens durch Osteoblasten und Osteoklasten, verursacht durch die akut eitrige Entzündung, geben Anlass zu der wolkigen Verschattung. Obwohl das osteoide Ersatzgewebe besser strahlendurchlässig ist, werden durch die höckerige Oberfläche die unscharfen Konturen geschaffen. Die Verschattung ist am grössten bei Polyposis und bei massivem Empyem.

7. DIE CERVICO-FACIALE AKTINOMYKOSE

Die cervico-faciale Aktinomykose ist mit 60% die häufigste Art der aktinomykotischen Erkrankungen (142, 143).

Ein gram-positives, anaerob wachsendes Stäbchen von Pflanzencharakter, von WOLFF-ISRAEL erstmals reingezüchtet, stellt gegenüber früherer Auffassung von BOSTROEM, HARZ, BOLLINGER und ISRAEL (144) bis auf extrem seltene Fälle den Erreger der Aktinomykose dar (KLINGER, DRESEL, BATES, NEGRONI, SHIOTA, HARBITZ, GRÖNDAHL, WRIGHT, WIEDERKEHR, LENTZE, zit. nach 144).

ROSENTHAL (145, 146) wies auf Grund der von dem Erlanger Hygieniker LENTZE (147) gelungenen Identifizierung des in der Mundflora als Saprophyt vorkommenden anaeroben Fadenpilzes als Aktinomyces-Typ WOLFF-ISRAEL auf die Zusammenhänge des endogenen Infektionsmodus hin und verwarf die frühere Ansicht, nach der ein exogener Infektionsgang angenommen wurde, z.B. sollte eine Infizierung durch Kauen von Gräsern oder Getreidegrannen, an denen die Strahlenpilze zu finden sind, möglich sein. Die früher vertretene Ansicht, dass die Erkrankung vermehrt bei der Landbevölkerung auftritt, wird von ROBINSON (142) an Hand von 839 Fällen widerlegt. Heute steht also der endogene Infektionsmodus fest, da nach LENTZE (147) und NAESLUND (148) der Erreger ein Glied der reichen anaeroben Mundflora darstellt. Er wird erst pathogen, wenn er in die Tiefe der Weichteile gelangt, wobei nach ZITKA (149) aerob wachsende Begleitbakterien, die sich in jedem Falle finden, durch Sauerstoffzehrung das anaerobe Milieu schaffen, das die Aktinomyceten benötigen. Nach AXHAUSEN (150) wird das apikale Granulationsgewebe durch die Aktinomyceten durchbrochen und Pyokokken mit hindurchgeschleust, für die dieses Gewebe sonst eine Barriere darstellt. Der dentogene Infektionsweg wurde schon vor 25 Jahren durch PARTSCH (151) und ZILZ (152) bewiesen. Die exogene Aktinomykose wird auch als Nokardiose und die endogene Aktinomykose als eigentliche Aktinomykose bezeichnet. Bedeutung messen die Amerikaner diesem Unterschied bei der Therapie zu, denn nach ihrer Ansicht sprechen Infektionen mit aeroben Aktinomyceten, der Nokardiosis, besser auf Sulfonamide und die eigentliche anaerobe Aktinomykose eher auf Penicillin an (153). Der Unterschied zwischen beiden

Aktinomykosearten ist nur kulturell zu erbringen. Die Amerikaner sind heute auch der Meinung, dass die Aktinomykose nicht durch eine einmalige Exposition, vielmehr durch wiederholte Aufnahme des Erregers und die dadurch entstehende allergische Sensibilisierung zustande kommt.

Die Diagnostik der Aktinomykose stützt sich auf die mikroskopische Feststellung des Erregers, auf das Vorhandensein des typischen Granulationsgewebes, auf die Aktinomycesdrusen, das Kulturverfahren, den Vaccine-Provokationstest und auf das klinische Bild. Die Diagnose ist oft sehr schwierig, weil alle diese Hilfsmittel, bis auf das Kulturverfahren, das aber langwierig ist, versagen können. Wenn keine Abszesse bestehen und sich kein Pus gewinnen lässt, kann es schwierig sein, Erreger festzustellen, ausserdem darf eine Incision nie von enoral, sondern muss von der Aussenhaut, wegen der Erregereinschleppung aus der Mundflora, vorgenommen werden. Die Aktinomycesdrusen sind oft von einfachen Drusen schwer zu unterscheiden (147). Die Vaccineprovokation kann auch positiv sein bei nicht Aktinomyces-Infizierten, weil in der normalen Mundflora ja Aktinomyces Typ WOLFF-ISRAEL als Saprophyt vorkommt.

Auch das klinische Bild kann uncharakteristisch sein. So kann der an und für sich chronische Prozess subakut oder akut verlaufen. Das akut infizierte Gewebe zeigt progrediente indurierende, oft bretharte Infiltrationen. Die Haut ist gerötet und an der Stelle eines bevorstehenden Durchbruches von Abszessen ist sie rötlich-blau verfärbt. Es kommt, wenn das Anfangsstadium versäumt wird, zu mehreren kleinen Abszessen und Fistelbildungen, deren Sekret Drusen und Aktinomyces enthalten.

Als häufigste Einwanderungspforte wird die Tasche der Weisheitszähne angegeben (154), aber alle Laesionen der Mundschleimhaut können die Einwanderung von Aktinomyketen begünstigen. Der Knochen wird nur selten befallen, es sind aber in der Literatur Fälle von hämatogenen Knochenmetastasen nach Lungenaktinomykose beschrieben (ISRAEL, v. KAHLDEN, WREDE, 148). Das Auftreten aktinomykotischer Knochentumoren, besonders am Unterkiefer, ist beobachtet worden. Im allgemeinen wird der Knochen aber nur vom Weichteilprozess aus angegriffen und arrodiert. In manchen Fällen führt das sogar zur Sequesterbildung. AXHAUSEN (150) beschreibt zwei klinische Bilder der Aktinomy-

kose des Unterkiefers, und zwar 1. die sogenannten subakuten Abszesse und 2. Fälle, bei denen von einem ursächlich wirkenden Zahn aus mehrere chronische Subkutanabszesse auftreten. AXHAUSEN teilt das therapeutische Vorgehen in 2 Gruppen ein:

1. bei chronischen Abszessen Ausschälung des Weichteilherdes im Gesunden und Entfernung des schuldigen Zahnes samt Auslöfflung des periapikalen Herdes. Anschliessend Röntgenreizbestrahlung, vielfache kleinste Dosen mit grossen Intervallen. In allen Fällen 100 %ige Heilung.
2. Schwieriger ist die Behandlung des akuten pyogenen aktinomykotischen Abszesses. Zuerst Incision mit eventueller Drainage. Die sofortige Extraktion des schuldigen Zahnes wird abgelehnt. Erst nach Abklingen der akuten Erscheinungen Zahnbehandlung mit anschliessender Röntgenbestrahlung. Bei dieser Art der Aktinomykose gibt es Neuabszesse, die wie die Primärabszesse behandelt werden sollen. Das Auftreten von Neuabszessen ist bei negativem histologischem Befund der klinische Beweis für das Vorliegen einer Aktinomykose.

Neben der chirurgischen Behandlung, die in Eröffnung von Abszessen und damit Lüftung des für die Aktinomyces lebensnotwendigen anaeroben Milieus, in Probeexcision für histologische Untersuchungen oder Totalexcision von Granulationsgewebe bis ins Gesunde besteht, sind noch folgende Behandlungsarten, ausser den chemotherapeutischen Massnahmen mit Sulfonamiden und Antibiotika angezeigt: MALEVIC (154) empfiehlt Methylenblautherapie der Aktinomykose und zwar peroral 0,12 g, 3 x tgl. oder 2-3 Tage 1 ccm einer 1 %igen Lösung, die Aktinomyces in kürzester Zeit tötet.

Die Jodtherapie hat keine spezifische Wirkung, sondern nur eine symptomatische, da sie die Einschmelzung des entzündlich infiltrierten Gewebes begünstigt. Sie wurde in Form von Jodkalium, Lugol'scher Lösung oder in Form der Iontophorese vorgeschlagen (z.B. 4 x tgl. 0,5 Jodkali).

Bei der Vakzinetherapie wurde Auto- und Heterovakzine empfohlen (155). Die Autovakzine wird aus den anaeroben Aktinomycesstämmen der Patienten gewonnen und in steigenden Dosen in 3-4 Tagen appliziert. Die ersten Injektionen von 0,1 - 1,0 ccm werden intracutan, die folgenden bis 2 ccm

subcutan und die restlichen bis 4 ccm i.m. verabreicht. Lokalreizungen zwingen manchmal zur Unterbrechung der Behandlung.

Von JENTSCH (155) wird über 5 Fälle mit gutem Erfolg der Therapie berichtet. Der Verfasser behauptet, die Penicillin- und Autovakzinerfolge würden sich etwa die Waage halten. Die Heterovakzine ist wirksam gegen mehrere Fadenbakterien und stellt deshalb einen Vorteil dar, da keine Testung des bei dem Patienten gefundenen Erregers notwendig ist.

In Fällen, die ein Ansprechen auf Jod- und Röntgenbehandlung erwarten lassen, kann die Heilung in 1 1/2 bis 3 Monaten, bei Fällen mit oberflächlichen Knochenarrosionen in 6 bis 8 Monaten erwartet werden.

Die Kombinationstherapie der Aktinomykose mit Supronal und Penicillin ist häufig erfolgreich, die Ergebnisse der modernen Behandlung haben aber auch oft enttäuscht. Manche Autoren haben, wenn Penicillin erfolglos angewendet wurde, mit Streptomycin in einigen Fällen eine Heilung gesehen. Neuerdings werden auch Supronal, in den ersten zwei Tagen 20 g und Aureomycin 4 x 250 mg tgl. per os, insgesamt 8 g, auf Grund von Erfolgen befürwortet (156). Auch Terramycin wurde wie alle anderen Antibiotika mit wechselndem Erfolg verabreicht und zwar 3 x 250 mg bis 4 x 500 mg tgl. 2 bis 6 Wochen lang peroral mit Milch. Ein Fall von Heilung mit Aureomycin (0,5 g 6 stdl.) wird von WRIGHT (157) berichtet. WEYERS (158) schlägt bei Unterkiefer-Aktinomykose bei Kindern 9 g Supronal tgl., insgesamt 200 g, unter Kontrolle von Blutbild und Harn vor und hat zusätzlich in verschiedenen Fällen Penicillin gegeben. GLAHN (159) berichtet über Erfolge mit Penicillin bei 90 Fällen von cervico-facialer Aktinomykose. Von 54 mit Penicillin behandelten Fällen wurden 52 vollständig geheilt. Bei typischen Fällen wurden 600 000 bis 1 Mill. E tgl. für 10 bis 20 Tage gegeben, bei atypischen 300 000 E tgl. für 8 bis 14 Tage. Wenn innerhalb einer Woche keine Besserung eintrat, wurde eine Sensibilitätstestung des Erregers vorgenommen. Jeder Weichteilabszess soll nach der Meinung von GLAHN als Aktinomykose behandelt werden, solange nicht das Gegenteil bewiesen ist. Es soll röntgenologisch nach der Ursache der Erkrankung geforscht werden, und dabei die apicale Ostitis, eine Fraktur, Zysten, verlagerte Zähne, ein durchbrechender Weisheitszahn mit Taschenbildung in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Bei sorgfältiger chirurg-

gischer Versorgung soll die systematische Penicillinbehandlung bis zum Verschwinden der Schwellung fortgesetzt werden.

HERRELL (6) behandelt ausser mit chirurgischen Massnahmen mit Penicillin allgemein und lokal, 100 bis 300 000 E tgl. 10 bis 14 Tage lang. Er schlägt auch eine Dauertropfinfusion von 200 000 E tgl. vor. BRAUN u. PUNKER (160) behandeln en röntgenrefraktäre Aktinomykose-Fälle erfolgreich mit hohen Sulfonamid- und Penicillindosen. TAGAY (161) schlägt generelle und lokale Penicillinbehandlung neben chirurgischen Massnahmen vor und zwar 1 Mill.E tgl. i.m., lokal 200 000 E. Er setzt die systematische Penicillinbehandlung über die klinische Heilung hinweg mit kleinen täglichen Penicillindosen von 100-200 000 E fort.

Wenn auch nach in vitro Versuchen die Empfindlichkeit der Aktinomyces etwa dem der Diphtherie, Milzbrand und Spirochätenarten, also etwa einem Blutspiegelhemmwert von 0,06 bis 0,3 E/ccm Blut entspricht, was also im günstigsten Fall einem doppelten allgemeinen therapeutischen Mindestblutspiegel für Penicillin-empfindliche Erreger entspräche, der bei 0,03 E/ccm Blut liegt, so hat sich klinisch aber eine viel bessere Wirkung gezeigt, besonders wenn vorher durch operative Massnahmen dem Mittel die Wege zu den Fadenbakterien und den eingeschleppten Pyokokken aufgeschlossen wurden. Es wird nämlich auch in anderen Gebieten der Medizin beobachtet, dass in fibrös abgekapselten Prozessen das Penicillin schwer und langsam diffundiert und auch wieder effundiert, was den Anschein erweckt, als ob der Gewebspenicillinspiegel etwa 2 Stunden nach Absinken des Penicillinblutspiegels unter 0,3 E/ccm noch auf einer therapeutischen Mindesthöhe liege. Dies hat zu der Annahme geführt, dass der therapeutische Mindestblutspiegel nicht mehr als Kriterium für die Höhe der Dosierung des Penicillins gültig sei. Es hat sich aber gezeigt, dass die Anflutungs- und Abflutungszeit in Gewebe-Blutbahn, Blutbahn-Gewebe, Gewebe-Blutbahn zeitlich so relativ schnell und ausgeglichen erfolgt, dass die Penicillinblutspiegelwerte für die Dosierung und therapeutische Wirksamkeit als Wertmesser gelten dürfen. Mit diesem Hinweis können auch manche Misserfolge bei der Aktinomykosebehandlung erklärt werden. Wenn nicht genügend gründlich operativ vorgegangen wird und damit nicht das anaerobe Milieu des Erregers genügend gelüftet wird und die Penicillin-Barriere des fibrösen Granulationsgewebes operativ durchbrochen wird, sind die Dauererfolge auch mit hohen Dosen von Sulfonamiden und Antibiotika zweifelhaft (21, 162, 163). -

8. THROMBOPHLEBITIS (Orbitalphlegmone), SINUS CAVERNOSUS-THROMBOSE UND EITRIGE MENINGITIS

Ein grosser Teil der dentogenen Infektionen wird, falls eine Komplikation eintritt, von einer Thrombophlebitis begleitet. Häufig schreiten diese Entzündungen auf dem Weg über den Plexus pterygoideus und die Vena ophthalmica inferior zum Sinus cavernosus fort oder sie nehmen ihren Weg über die Vena facialis und angularis zur Vena ophthalmica superior in die Orbita und von dort ebenfalls zum Sinus cavernosus. Selten erreichen fortschreitende Phlebitiden den Sinus cavernosus über den Mundboden und die V. jugularis interna. Eine phlegmonös, in Stunden fortschreitende Entzündung in einem dieser Wege musste früher so radikal wie nur möglich eröffnet werden. Jetzt ist man in der Lage, zwar nicht auf die Incision von Abszessen zu verzichten, aber die modernen Antibiotika ermöglichen die operativen Massnahmen in kleinerem Rahmen zu halten.

Die dentogene Sinus cavernosus-Thrombose kann über ein Kieferhöhlenempyem, das zur Orbitalphlegmone führt, zustande kommen und von einer eitrigen Meningitis begleitet werden. Sie kann aber auch über die Weichteile in Form einer Lymphangitis über die Weichteile in Form einer Lymphangitis über die Gesichtsvene fortschreitend den Sinus erreichen.

Die vorzufindenden Erreger sind vorwiegend Staphylokokken (*St. aureus*), sowie Mischfloren von aeroben und anaeroben Streptokokken.

Es ist bei diesen Prozessen keinesfalls zu verantworten durch Empfindlichkeitsteste oder Erregerbestimmungen Zeit zu verlieren. Die operativen Massnahmen haben sofort einzusetzen und hohe Dosen Penicillin, noch besser aber eine Kombination Penicillin-Streptomycin oder ein Tetracyclin sind zu verabreichen. Ein Erregernachweis kann später nachgeholt werden.

Man hat die Frage, ob durch die neuen Chemotherapeutika eine Änderung in der Indikation zum operativen Vorgehen bei Sinus cavernosus-

Thrombosen und Orbitalphlegmonen eingetreten ist, dahin beantwortet, dass bei ausgedehnten Prozessen, von Ohr- und Nebenhöhlen ausgehend, ein chirurgisches Eingreifen immer gerechtfertigt ist, dass aber bei der Orbita selbst, in Anbetracht des Verlustes eines so bedeutenden Sinnesorgans wie des Auges und der kosmetischen Entstellung an zwei Möglichkeiten gedacht werden sollte: die interstitiellen Phlegmonen, von Nebenhöhlen ausgehend, den periorbitalen Abszess bildend, verlangen erst dann, wenn die Venen befallen sind, lokale und parenterale Penicillinbehandlung und periorbitale Lüftung durch kleine Schnitte, um eine Sinus-Thrombose abzuwenden; die primäre thrombophlebitische Orbitalphlegmone aber, die von Gesichtsfurunkeln, vom Lidrand (Hordeolum, Chalazium) oder von Kiefern und Zähnen ausgeht, tritt auf dem Venenweg in die Orbita ein und kann nach Stunden den Sinus erreichen. Bei diesen Fällen sind gleich hohe Dosen Penicillin lokal und i. m., von manchen Autoren sogar intraarterielle Injektionen vorgeschlagen worden, in dem Gedanken, dass die in Thrombosen eingeschlossenen Erreger, wenn überhaupt, nur in hohen Konzentrationen über die unmittelbare arterielle Versorgung erreicht werden können. Auch operatives Vorgehen wie Exenteratio orbitae ist dann indiziert, weil nicht mehr zu erwarten ist, dass durch kleinere Eingriffe die Lebensgefahr gebannt werden kann und der Erregernachwuchs aus diesem Herd kupiert werden muss.

Nach ALBRECHT (164) hat sich die Indikation zum chirurgischen Vorgehen nicht grundsätzlich geändert. In der Ära der Sulfonamide und Antibiotika darf man die Bemühungen selbst bei Sinus cavernosus-Thrombosen mit Metastasen und Meningitis (wo ein chirurgisches Vorgehen nicht mehr möglich ist) nicht aufgeben.

Die Erreger der über die adenoide Vegetation und das Lymphsystem (Lymphangitis, Perilymphangitis) fortschreitenden Prozesse fast durchwegs Staphylokokken. Aber auch Mischflora von aeroben und anaeroben Streptokokken (Streptococcus haemolyticus) Coli oder Enterokokken können gelegentlich vorkommen. Die Streptokokken zeigen aber wenig Neigung, das Venensystem zu befallen. Auch wird die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung durch Symbiose der verschiedenen Kokken erwogen. Wie schon oben gesagt, darf dann keine Zeit mit Empfindlichkeitstestungen und Erregerbestimmungen versäumt werden und es soll gleich zu den Antibiotika, möglichst zu Breitspektrum-Antibiotika übergegangen werden. Von einer

genügenden Empfindlichkeit gegenüber Penicillin kann man heute bei der vermehrten Resistenzsteigerung nicht überzeugt sein.

HOFER unterstützt die Forderung nach einer Frühdiagnostik und konnte durch intralumbale Penicillinapplikation solche Fälle retten, wobei er sich in Einzelfällen ohne Komplikationen zu erleben, nicht an die übliche Dosis von 1 000 E/ccm intralumbal bis zu 10 000 E hielt und bis 50 000 E mit gutem Erfolg bei eitriger Meningitis verabreichte. Bei seriöser Meningitis ist die Diffusion durch die Blut-Liquorschranke nicht möglich und deshalb kann es zu neurotoxischen Konzentrationen kommen, die einen Kollapszustand bei dem Patienten auszulösen vermögen (besonders gefährdet sind Allergiker und Ekzematiker) der zum plötzlichen Tod des Patienten führen kann. Der Liquorbefund ist für die Diagnose und die Therapie unerlässlich.

Seit der Penicillin-Therapie ist keine Ligatur der kleineren Gefäße, ausser der V.jugularis interna, mehr üblich. Hat die Phlebitis den Sinus erreicht, können nur noch hohe Penicillindosen das Ende abwenden.

HOFER hat in der Penicillin-Aera keinen Fall an Sinus cavernosus-Thrombose mehr verloren, früher bedeutete diese Diagnose immer das Todesurteil für den Patienten.

Über erfolgreiche Behandlung von Sinus cavernosus-Thrombophlebitiden siehe (11, 165-171).

9. DIE ANWENDUNG DER ANTIBIOTIKA BEI VERLETZUNGEN IM HALS- UND GESICHTSBEREICH

THOMA (39) empfiehlt die Anwendung der Antibiotika bei allen Frakturen extraoral und in der Mundhöhle in Kombination mit Sulfonamiden, eine prophylaktische Anwendung ist nicht abzulehnen, bei erfolgter Infektion sind die Mittel sicher indiziert.

Bei Kieferfrakturen von Kindern müssen auch die Zahnkeime entfernt werden, da sie genau so heilungsverzögernd wirken, wie die Bruchspaltzähne beim Erwachsenen. Bei Knochendrahtungen bei Unterkieferfrakturen gibt THOMA prophylaktisch 100 000 E Penicillin tgl. THOMA berichtet über einige Fälle mit infizierten Frakturen, bei denen durch die Anwendung von Penicillin eine erfolgreiche Unterstützung der operativen Massnahmen gesehen wurde. Bei allen multiplen Frakturen, die gleichzeitig das Mittelgesicht und den Unterkiefer betreffen, hält THOMA die prophylaktische Verabreichung von Penicillin für unbedingt notwendig. Bei Infekten im Bruchspalt empfiehlt der Verfasser die lokale Instillation von Penicillin durch einen Drain, und zwar mit einer Lösung, die 500 bis 1000 E Penicillin/ccm enthält.

KEY (172) gibt bei komplizierten Brüchen als erste Unfallhilfe 100 000 E Penicillin oder 400 000 E Penicillin-G-Procain. NICHOLS (173) empfiehlt die prophylaktische Anwendung von Antibiotika bei allen, die Gesichtsteile betreffenden Verletzungen und findet, dass die Erfolge der Wiederherstellungschirurgie seit Anwendung dieser Mittel bedeutend erfolgreicher gewesen sei.

Auf die Erfahrungen von RUSH und QUARANTILLO (174) im Koreakrieg bei einer grossen Zahl von Unterkieferfrakturen und Unterkieferschussbrüchen wurde bereits hingewiesen. MUTSCHLER (80) betont die Erfolge in der Wiederherstellungschirurgie, besonders bei osteoplastischen Operationen, die unter Penicillinschutz durchgeführt wurden.

10. NEBENERSCHEINUNGEN DER THERAPIE MIT ANTIBIOTIKA UND DEREN BEHANDLUNG

Bei der Besprechung der einzelnen Antibiotika ist bereits die Thematik dieses Kapitels berührt worden, doch soll, der Wichtigkeit des Gegenstandes wegen, noch einmal eine Zusammenfassung und ausführlichere Darstellung folgen.

Penicillin ist das am wenigsten toxische Chemotherapeutikum und Antibiotikum und gewährleistet den grössten Sicherheitsfaktor. Es wurde über eine tägliche Verabreichung von 36 Mill.E während 28 Tagen in einem Fall ohne Auftreten von Nebenerscheinungen berichtet, wenn man leichte Irritationen am Ort der Injektion nicht dazu rechnen will.

Übelkeit, Schüttelfrost und Fieber können mit oder ohne allergische Reaktionen, die sich als Exanthem, angioneurotisches Ödem, Asthma und Muskelfibrillieren manifestieren können, auftreten, besonders aber bei Patienten, die eine allergische Anamnese aufweisen. Diese Erscheinungen treten bei reinem kristallisiertem Penicillin weniger auf als bei amorphen Zubereitungen. Man ist der Ansicht, dass bei der Verabreichung von Penicillin eine Verbindung zwischen den Albuminen des Plasmas und dem Penicillin zustande kommt, die man als Allergene betrachten kann. Antihistamine verschaffen in solchen Fällen eine grosse Erleichterung.

Über die Verzögerung der Blutgerinnung durch Penicillin wurde bereits berichtet. Dass eine Beeinflussung der Gerinnungsfaktoren durch die verschiedenen Antibiotika stattfindet, dürfte heute feststehen, doch sind Zusammenhänge und Wirkungsmechanismen in dieser Hinsicht noch ungeklärt.

Bei der Aufnahme der Anamnese sollten die Patienten genau nach einer eventuellen früheren Behandlung mit Antibiotika und dabei aufgetretenen Reaktionen gefragt werden. Manchmal kann man dadurch unliebsamen Überraschungen vorbeugen. Im allgemeinen verschwinden die Nebenerscheinungen nach Absetzen des betreffenden Antibiotikums. Übelkeit und Erbrechen können manchmal je nach verabfolgtem Anti-

biotikum durch Verabreichung von Alkali oder Säure verhindert werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Vitaminpräparaten bei Anwendung von Antibiotika, die die Darmflora schädigen können, ist heute bereits üblich, auch sind bereits Kombinationspräparate Antibiotikum-Vitamin-Komplexe im Handel.

**Tabelle VII: Nebenerscheinungen bei der Therapie
mit Antibiotika und Sulfonamiden (175)**

Zeichenerklärung:

Öfters vorkommend (ö); möglich (m); selten (s); sehr selten (ss); keine (k).

	1 Sulfon- amide	2 Penicillin	3 Streptomyc. Dihydro- strept.	4 Aureomycin	5 Chlor- amphenicol	6 Terramycin
Gastrointestinale Nebenerscheinungen:						
Brechreiz	m	k	k	m	s	s
Erbrechen	ö	k	k	s	s	s
Magen-Darm- Krämpfe	m	k	k	m	k	s
Nebenerscheinungen durch Änderung der physiologischen Mund-Darm-Bakterienflora:						
		oral	oral			
Vit. B und K-Mangel	ss	m	m	m	m	m
Stomatitis u. a.	k	m	m	s	s	s
Glossitis	k	s	s	s	s	s
Meteorism. X)	s	s	s	ö	m	ö
Diarrhoe	s	s	s	ö	m	ö
X) nur bei schwer resorbierbaren Sulfonamiden						
Anaphylaktische Reaktionen:						
Fieber	m	m	ö	s	s	s
Urticaria, Dermatitis	ö	ö	ö	s	s	s
Pruritus ani et vul.	k	s	s	s	s	ss
Sensibilisierung	k	ö	ö	k	k	k
Blutbildveränderungen:						
Leukopenie	m	k	ss	k	s	k
Cochlearisschädig.	k	k	m	k	k	k
Schwindel	k	k	m	k	k	k
Nierenschäden	m	k	s	k	k	k

D. K A S U I S T I K

Fall 1:

S., Hans-Erich, geb. 20.6.24, Techniker.

Befund: Mässige Schwellung der Gegend des re. Unterkieferastes in der vorderen Abteilung, Erbsgrosses Fistelmaul an der Unterseite der Mandibula, aus der sich auf Druck eitriges Sekret entleert.

Rö.: In der Gegend 6 re unten findet sich eine pfefferkorn-grosse Aufhellung mit unscharfer Begrenzung in deren Zentrum ein dichter Schatten nachweisbar ist.

Diagnose: Osteomyelitis chornica mandibulae dextrae.

Therapie: Sequestrotomie, Penicillin 10 Mill.E.

Nach 4 Wochen geheilt entlassen.

Fall 2:

O., Franz, geb. 16.9.11, Koch.

Befund: Starke entzündliche Schwellung über und unter dem horizontalen rechten Unterkieferast. Mässige Druckschmerzhaftigkeit; keine sichere Fluktuation nachweisbar. Die Schwellung reicht nach cranial bis zum Ohr läppchen (dieses ist nicht abgehoben) und bis zum Arcus zygomaticus. Im unteren re. Vestibulum ist eine geringe Schwellung sichtbar. Sie ist nur wenig druckempfindlich. Rechts lingual besteht eine druckschmerzhaft starke Schwellung. Die linguale Beurteilung ist infolge der vorhandenen Kieferklemme schwierig. Die Zähne des U.K. sind nicht klopfempfindlich. Im Rachen zeigt sich weit einsichtbar ein kollaterales Ödem. Aus beiden Ductus parotidei ist ein klares Sekret ausdrückbar.

Temp.: 37,3; Puls 82.

Diagnose: Mundboden-Halsphlegmone-Sepsis.

Therapie: Incision, Tracheotomie, trotz massiver Therapie mit Penicillin, Streptomycin und Aureomycin kommt es zum Exitus nach 6 Tagen.

Fall 3:

S. Hans, geb. 31.10.19, Kaufmann.

Befund: Patient ist in hochfieberndem Zustand, die Gegen der re. Wange ist mächtig geschwollen. Die Schwellung erstreckt sich von der Temporalisgegend bis in die Halsgegend. Re. besteht eine brettharte Infiltration. Die Haut darüber ist nicht gerötet. Keine Fluktuation von aussen feststellbar. Es besteht eine beinahe komplette Kieferklemme, bei der Untersuchung von innen wird festgestellt, dass die Extraktionswunde des 6 re.unten, der dem Patienten vor 6 Tagen extrahiert wurde, sehr geschwollen ist und von weisslichen Belägen bedeckt ist. Es besteht auch eine sehr starke Schwellung der Zunge und des Zungenbodens. Sprache ist behindert.

Diagnose: Perimandibulärer Abszess re. Thrombophlebitis. Otitis. Osteomyelitis.

Therapie: Incision, Drainage, insgesamt 10 Mill.E Penicillin und 4 g Streptomycin. Im Verlaufe der Behandlung wurden mehrmals Testung der Erregerempfindlichkeit notwendig. Nach 6-wöchiger Behandlung ist Patient entlassungsreif.

Fall 4:

D., Arthur.

Befund: Seit 14 Tagen klagt der Patient über eine Kieferklemme und Schmerzen beim Kauen ohne Zahnschmerzen. Es besteht kein auffallender Befund. Keine stärkere Schwellung in der Gegend des 8 unten re. Auch kein Druckschmerz bei 8 re.ob. Sämtliche Molaren re.vital, weisen jedoch tiefe Taschen auf, die geringe entzündliche Veränderungen zeigen. Es fällt auf, dass über dem re. Jochbogen im Vergleich zum linken eine geringe Vorwölbung besteht, die auch gering druckschmerzhaft ist. Vom Vestibulum aus kann man einen geringen Druckpunkt hinter dem Proc.musc.finden.

Rö.: Enoral, seitl.U.K. und Nebenhöhlen zeigen keinen pathologischen Befund.

Diagnose: Entzündliche Kieferklemme unbekannter Aetiologie.

Therapie: Nach 14 Tagen wird die Schwellung stärker, Incision im

Chloräthylrausch. Anstieg der Temperatur, unter Penicillin und Streptomycin rasche Entfieberung und Entlassung nach ca. 8 Tagen. Bei der Nachkontrolle nach 8 Wochen ist die Mundöffnung noch leicht eingeschränkt.

Fall 5:

O., Josef, geb. 24.1.26, Landwirt.

Befund: Vor 8 Wochen wurde bei 7 re unten ein Abszess im Vestibulum incidiert und anschliessend 7 u. 8 re unten extirpiert. Nach 3 Wochen bestand immer noch eine eitrige Sekretion. Patient bekam 10 Mill. Penicillin, nach der die Schwellung zurückging, die eitrige Sekretion bestand weiter.

Kieferklemme für 2 Querfinger durchgängig. Fistel bei 7,8 re. unten am Alveolarkamm, aus der sich reichlich Eiter auf Druck entleert. Geringe Schwellung im Vestibulum und an der lingualen Seite in der Gegend 7,8 re. unten. Sonst keine Auffälligkeiten.

Rö.:U.K. seitlich zeigt eine ungefähr mandarinengrosse Zyste beginnend bei 7,8 re. unten, die sich über einen Grossteil des re. aufsteigenden Astes erstreckt.

Diagnose: Residualzyste bei 7,8 re. unten und aufsteigender Ast re mit Fistel am Alveolarkamm Gegend 7 re. unten.

Therapie: Eiterentnahme zur Resistenzbestimmung:

Kulturell: Staphylococcus aureus mit guter Empfindlichkeit gegen Penicillin. Operation, Ausräumen des Zystenbalges und Inhaltes.

Insgesamt 16000 000 E Penicillin. Heilung.

Fall 6:

L., Anton, geb. 24.3.91, Bergarbeiter.

Befund: Vor 3 Wochen bemerkte der Patient einen Ausfluss aus dem re. Ohr. Einige Tage später kam es zu einer Schwellung unterhalb des re. Kieferwinkels. Dabei bestanden keine Schmerzen. Im weiteren Verlauf trat eine Kieferklemme ein und der Tumor vergrösserte sich langsam. Mundöffnung für 1 1/2 Querfinger durchgängig. Unterhalb und hinter dem

re. Kieferwinkel tastet man einen derben indolenten, ca. apfelgrossen, etwas verschieblichen Tumor, der aber von der Umgebung schlecht abgrenzbar ist. Die Haut darüber ist verschieblich und unverändert.

Diagnose: Aktinomykose rechts submandibular.

Therapie: Röntgenbestrahlung, Operative Entfernung des Tumors und gleichzeitige Verabreichung von insgesamt 13,9 Mill.E Penicillin im Verlauf von 4 Monaten. Heilung.

Fall 7:

A., Johann, geb. 27.9.1877, Rentner.

Befund: Seit 14 Tagen Schwellung unter dem Kinn ohne Schmerzen mit Spannungsgefühl.

Median unter dem Kinn gelegene derbe, gegen die Umgebung nicht gut abgrenzbare Geschwulst von ca. Apfelgrösse. Die Haut darüber ist nicht verändert und ist gut verschieblich. Die Schwellung reicht nicht ganz bis zum Kieferwinkel, geringe Druckempfindlichkeit, keine regionären Drüsen tastbar. Temp. 37,4. Enorale Schwellung unter der Zunge, diese etwas nach oben verdrängt. Gegend der Plica sublingualis vorgewölbt.

Diagnose: Submentale Aktinomykose.

Therapie: Nach operativer Ausräumung und histologischer Bestätigung der Diagnose insgesamt 10.2 Mill.E. Penicillin.

Komplikationslose Heilung.

Fall 8:

Pf., Anna, geb. 25.7.16, Lehrerin.

Befund: Bei der Patientin bestand eine Fistel über dem Brückenpfeiler 5 li.oben. Vor einem Jahr Resektion dieses Zahnes. Es trat nachher eine Blutung aus der Nase auf. Nach mehreren Spülungen der Kieferhöhle schwand die blutig eitrige Sekretion. Seit einigen Monaten besteht wieder ein eitriger Ausfluss aus der Nase. Stationäre Einweisung.

Enoral findet sich eine Schleimhautnarbe über 5 li oben. Im Zentrum der Narbe eine granulierende Stelle. Fistelöffnung nicht nachweisbar.

Es besteht eine überaus starke Deviatio Septi nach der kranken li.Seite.

Eiterstrasse.

Diagnose: Odontogenes Kieferhöhlenempyem li.

Therapie: Nach mehrmaligen Versuchen und Punktionen, sowie Spülungen der Kieferhöhle kein Sistieren des Eiterflusses, darauf operatives Eröffnen der Kieferhöhle und Entfernung eines Tumpfers. Nach Applikation (Instillation) von 200 000 E Penicillin pp Heilung.

Fall 9:

P., Karl, geb. 11.4.20, Angestellter.

Befund: Vor 14 Tagen wurde der 6 re oben wegen eines Herdes extrahiert. Der Zahn brach dabei ab und die 3 Wurzeln mussten einzeln entfernt werden. Etwa 1 Woche nach der Extraktion merkte der Patient eine plötzliche Eiterentleerung aus der Nase. Stationäre Einweisung.

Es besteht eine Extraktionswunde im Bereich 6 re oben, in der die Inter-radicularsepten frei zu tage liegen. In den Alveolen der buccalen Wurzeln Granulationsgewebe. Die palatinale Alveole ist leer. Der Blasversuch ist negativ. Mit der dünnen Knopfsonde kommt man durch die Alveole der palatinalen Radix bei Richtung etwas nach distal in die Kieferhöhle. Bei Spülung durch die Alveole entleert sich stark stinkender Eiter aus dem Naseloch.

Diagnose: Sinusitis maxillaris purulenta post extr.

Therapie: Radikaloperation, insgesamt 3,6 Mill.E. Penicillin. Heilung und Entlassung.

Fall 10:

D., Hans, geb. 7.11.01, Ingenieur.

Befund: Bei dem Patienten wurden vor etwa einem Jahr sämtliche behandelten Zähne extrahiert. Der Patient trägt seit dieser Zeit einen O.K.- und U.K.-Totalzahnersatz. Der Patient kann sich mit der Beweglichkeit der unteren Prothese bei der ein ganz fester Halt nicht zu erreichen war nicht abfinden.

Diagnose: Alveolarkammatrophy.

Therapie: Es wird ein Metallimplantat zur Verankerung der Prothese

eingesetzt. Diese Operation wird unter Penicillinschutz vorgenommen. Der Patient bekommt vom Tage der Operation an 14 Tage lang Penicillin und Streptomycin, insgesamt 9,6 Mill.E Penicillin und 5 g Streptomycin.

Komplikationslose Einheilung des Implantates.

Fall 11:

Pf., Wolfgang, geb. 25.10.52. 22 Monate alter Knabe.

Diagnose: Mediane Gaumenspalte.

Therapie: Operation unter Depotpenicillinschutz, 300 000 E Praepacillin tgl. 6 Tage lang. Keine Temperaturerhöhung. Komplikationslose Heilung.

Fall 12:

K., Martin, geb. 8.11.77

Befund: Vor 4 Jahren Auftreten eines warzenartigen Gewächses am re. Mundwinkel. Stat. Behandlung und histologische Untersuchung ergab keinen Anhalt für Malignität.

Nach Röntgenbestrahlung fiel die "Warze" ab.

Vor einigen Monaten neuerliches Auftreten einer Wucherung am re. Mundwinkel mit rascher Ausbreitung. Blasser, sehr magerer Patient, fahles Colorit, geringer Turgor. Am re. Mundwinkel ein derber, längsovaler Tumor von ca. 4x5 cm Grösse, ungefähr 2 cm über das Hautniveau ragend, exulceriert eitrig, sezernierend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Enoral erstreckt sich der Tumor vom Mundwinkel vestibulär nach distal bis zum aufsteigenden Unterkieferast re. als länglicher Wulst von ca. 4 cm Breite.

Diagnose: Carcinom des re Mundwinkels.

Therapie: Nach Einholung des histologischen Befundes (Plattenepithelcarcinom) Excision der Wange und Deckung des Defektes mit Stirn-Kopflappen. Die mehrzeitigen Operationen wurden zum Teil ohne und zum Teil mit Penicillinschutz durchgeführt. Nur für die grösseren Eingriffe wurde eine Prophylaxe getrieben. Alle kleineren Lappen-Korrek-

turen wurden ohne Penicillinschutz durchgeführt. Insgesamt erhielt der Patient 31,8 Mill.E. Penicillin zur Infektionskontrolle, es traten daher auch keine Komplikationen auf.

Fall 13:

L., Michael, geb. 30.12.24, Landwirt.

Befund: Rötungen, Ulcerationen und Sekretion der Mundschleimhaut.

Diagnose: Stomatitis ulcerosa recidivans.

Therapie: Nach Leitungsanaesthesie wurde im Oberkiefer eine Zahnsteinentfernung vorgenommen, die Schleimhautbelege abgebürstet, die Gingiva trockengelegt und Terramycinpaste auf Wattefäden in die Zahnfleischtaschen und Interdentalräume und Gingivalränder eingebracht. Danach trat geringe Verschlechterung in Form von marginaler Rötung der Gingiva im Ober- und Unterkiefer auf. Nun wurden Terramycinlutschtabletten zu 15 mg 5 Tage lang morgens, mittags und abends je 2 Tabletten verordnet. Nach 6-wöchiger Dauer war der Prozess abgeklungen.

Fall 14:

H., Johanna.

Befund: Foetor ex ore. Am harten und weichen Gaumen bis 1 cm vor dem Gaumenbogen fibrinös eitriger Belag, ebenso im Bereich der Zunge. In der Region des Gaumenbogens kleinste eitrig Stippchen. Im re.Vestibulum gegenüber 6,7 re oben und unten eine markstückgrosse fibrinös ulceröse Schleimhautveränderung. Extraktionswunde bei 8 re unten.

Diagnose: Stomatitis ulcerosa nach Extr. 8 re.unten.

Therapie: Zahnsteinentfernung, H₂O₂-Spülung des Cavum oris, Applikation von Terramycin-Dental-Paste.

Heilung innerhalb von 4 Tagen.

Fall 15:

B., Pauline, geb. 9.6.73, Hausfrau.

Befund: In der Gegend des Alveolarkammes im unteren Frontbereich am harten und weichen Gaumen finden sich verstreut zahlreiche typische Aphthen. Im Bereich der re. Wange findet sich ein etwa pfennigstück-grosses in Abheilung begriffenes Ulcus. Am re. Zungenrand einzelne, fast linsengrosse Ulcera.

Diagnose: Stomatitis aphthosa.

Therapie: Stat. Aufnahme, Chromsäurepinselung, insgesamt 4,5 Mill.E Penicillin. Abheilung.

Fall 16:

H., Maria, geb. 13.7.24.

Befund: Vor 2 Tagen plötzliche Schwellung, Rötung des Zahnfleisches zunächst im Unterkiefer, dann auch im Oberkiefer. Die Schwellung nimmt zu, aus den Taschen entleert sich Eiter, es bestehen starke Schmerzen, ebenso ein Foetor ex ore.

Interdentalpapillen bei 5-5 oben und unten stark ödematös, gerötet und geschwollen. Taschenbildungen. Auf Druck entleert sich Eiter.

Diagnose: Stomatitis ulcerosa.

Therapie: Zahnsteinentfernung, Chromsäurepinselung und Aureomycin, insgesamt 2,75 mg. Abheilung.

Fall 17:

H., Alfred, geb. 11.2.34, landwirtschaftlicher Arbeiter.

Befund: Seit 4 Wochen heftige Zahnfleischentzündung, starkes Bluten.

Diagnose: Gingivitis.

Therapie: Terramycin dental-Paste nach Zahnsteinentfernung. Vollständiger Rückgang der Entzündung.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Einführung wird ein historischer Überblick über die Entwicklung der antibiotischen Therapie gegeben.

Die einzelnen Antibiotika werden in ihrer Chemie, ihrer Anwendung, Nebenerscheinungen und Kontraindikationen besprochen.

Im speziellen Teil werden einzelne Gebiete der Kiefer- und Gesichtschirurgie herausgegriffen und der Einfluss der Antibiotika auf Therapie, Prophylaxe und Erfolgsaussichten einer Würdigung unterzogen.

Im Einzelnen ergaben sich dabei folgende Erkenntnisse für die Therapie:

1. Die akute Ostitis und Osteomyelitis der Kiefer, wozu hauptsächlich der Unterkiefer auf Grund seiner Struktur disponiert, ist ein Hauptanwendungsgebiet der Antibiotika, speziell des Penicillins, in frühzeitiger und hoher Dosierung. Die klinische Diagnostik spielt hierbei die Hauptrolle, denn sobald röntgenologische Befunde zu erheben sind, ist bereits der erste Frühpunkt der Behandlung überschritten und die Aussicht auf eine günstige Prognose vermindert. Umbauprozesse kommen mit und ohne Penicillinbehandlung vor, können also nicht verhindert werden. Verhindert werden kann aber eine umfangreiche Sequestrierung und Abszedierung sowie Ausbreitung und Übergang in ein chronisches Stadium.
2. Die Indikationsstellung zu operativen Eingriffen, wie Abszessspaltung und weite Eröffnung mit Drainage bei thrombophlebitischen Prozessen und Ligatur von thrombosierten Gefäßen wurde durch die Antibiotika nicht grundlegend erschüttert. Bei Kieferhöhlenempyem, Abszeshöhlen, infizierten Zysten sind die Granulationsgewebe und fibromatös verändertes Gewebe organisierte und demarkierte chronisch entzündliche Prozesse (Granulom, Aktinomykose, Osteomyelitis) vom Blutkreislauf ausgeschaltet und für Penicillin und andere Antibiotika schwer oder überhaupt nicht zugänglich. Eine nur konservative Behandlung mit

Antibiotika kann ihr Versagen, d.h. eine Erregerunempfindlichkeit vortäuschen. Beim chirurgischen Eingreifen ist es aber geboten, wegen der möglichen Aussaat und dann auch wegen dem, dem Kreislauf aufgeschlossenen Gebiet, Penicillin und andere Antibiotika zu geben.

Dabei ist auch die Frage der Abszessspaltung und des entzündlichen Infiltrates und seine Behandlung mit Penicillin zu erörtern. Sie wurde unter dem Motto: "Sollen Abszesse reifen?" schon öfters gestellt. O. HOFER lehnt die Penicillingaben bei Abszessincision als unnötig ab. Dass die Möglichkeit, Infiltrate durch Penicillin zur Resorption zu bringen, besteht, wurde vielfach bestätigt und hat im Bereich des Mundbodens vielleicht eine scharf begrenzte Berechtigung. Oft kommt aber der Patient erst bei bereits bestehender Abszedierung zur Behandlung und dann ist eine konservative Manipulation, auch mit Antibiotika, abzulehnen und zu incidieren. Als Kriterium gilt die Fluktuation. Es sollen also alle Herde, die für Penicillin und andere Antibiotika überhaupt als schwer erreichbar oder unzugänglich gelten, eine operative Behandlung erfahren. Einmal um sie als zeitweilige Streuungsherde auszumerzen und die damit verbundenen periodischen heftigen Gegenreaktionen (Allergie) von Seiten des Organismus zur Zeit der Streuung zu beenden, zum anderen soll man kontinuierliche Sepsiskämien und dadurch hervorgerufene Anergien mit Darniederliegen des retikuloendothelialen Systems, die trotz aller Antibiotika oder allgemeiner Chemotherapie grosse Hinfälligkeit des Patienten oder sogar dessen Tod zur Folge haben können, zuvorkommen. Ferner ist vor allem durch operatives Vorgehen die Beseitigung thrombosierter Venen durch Excision oder Ligatur und Aufsuchen anderer Erregerschlußpfadwinkel in Verbindung mit hohen Dosen Penicillin oder Breitantibiotika möglich, wie z.B. ein Kieferhöhlenempyem, das droht, in die Orbita einzuwandern. Eine komplikationslose Heilung kann man in diesen Fällen durch Antibiotika allein, ohne auf Überraschungen nach Absetzen der Mittel gefasst sein zu müssen, nicht erreichen, denn aus infizierten Thromben können virulente Erreger nach deren Zerfall wieder freien Lauf in die Blutbahn und die Möglichkeit zur Metastasierung erhalten. Die einmal thrombosierte Vene mit eingeschlossenen Erregern kann nur noch operativ entfernt werden. Wurde vorher Penicillin gegeben, so kommt es bei der blutgerinnungshem-

menden Wirkung des Penicillins gar nicht zur Thrombose oder nur zur Teilthrombose ohne Verschluss des Lumens. Es wird ein Fall beschrieben, bei dem trotz weitgehendstem chirurgischen Vorgehen und hohen Dosen Antibiotika ein in Richtung vorderes Mediastinum fortschreitender Prozess nicht beherrscht werden konnte und zum Tod des Patienten führte.

3. Es wird auf die günstige Wirkung frühzeitiger Anwendung der Antibiotika, speziell der lokalen Instillation bei akut postoperativer Parotitis hingewiesen und die dadurch erreichte Verhinderung von Einschmelzungen und Nekrosen sowie Erübrigung operativen Vorgehens betont. Die Instillation von 200 000 E auf 1 bis 2 ccm bei vorher erweitertem Ductus wird vorgeschlagen.
4. Die Aktinomykose kann nur bei gleichzeitigem operativem Vorgehen, d.h. Aufschliessen oder Excidieren des spezifischen Granulationsgewebes von Chemotherapeutika allgemein und Antibiotika speziell behandelt werden. Sie gilt sonst zu den für Antibiotika schwer zugänglichen Fällen.
5. Bei Kieferhöhlenempyemen kann keine direkte Beeinflussung lokal oder parenteral durch Antibiotika erwartet werden. Bei Komplikationen wie Ostitis, Osteomyelitis, diffuser interstitieller Orbitalphlegmone, Sinus cavernosus-Thrombose, Meningitis, sind hohe Dosen Antibiotika in Kombination mit Sulfonamiden unter gleichzeitigem operativen Angehen der Kieferhöhle durch Radikaloperation, bei Sinus cavernosus-Thrombose eventuell Exenteratio orbitae, angezeigt. (Die Bulbuserscheinungen sind bei dieser interstitiellen Orbitalphlegmone viel augenscheinlicher als bei auf dem Venenwege von Gesichtsprozessen fortgeleiteten thrombophlebitischen Prozessen, die in die Orbita eintreten). Die akute und die chronische Sinusitis gelten ebenfalls als eine für Antibiotika schwer zugängliche Erkrankung.
6. Der Dolor post extraktionem, der umstritten ein entzündlicher Vorgang ist (er lässt sich durch Penicillin lokal wie parenteral beeinflussen), rührt von dem Trauma, das bei der Extraktion durch Abtragung der Alveolarwände oder bei Ausmeisselung von Wurzelspitzen gesetzt wird, plus der Aussaat aus dem apikalen Herd, bzw. infizierten Taschen des zur Extraktion gekommenen Zahnes her. Dauert dieser länger und nimmt

er sehr heftige Formen an, soll an eine Komplikation, d.h. an eine neben der Periostitis sich möglicherweise anbahnende Ostitis, bzw. Osteomyelitis gedacht werden. Penicillin soll dann in Dosen von 400 000 E tgl. gegeben werden. Es kann damit eine solche Komplikation abgefangen oder zumindest als lokaler Prozess kontrolliert werden.

7. Gaumenspalten werden von O. HOFER unter Penicillinprophylaxe, Lippenspalten ohne diese operiert.
8. Kieferbrüche werden von O. HOFER bis zur Ruhigstellung (Schienung) mit 2 bis 3 mal 200 000 E Penicillin tgl. unter Kontrolle gestellt. Seit der Zeit wurden keine Senkungsabszesse mehr beobachtet. Bruchspaltzähne werden entfernt, da sie grundsätzlich heilungsverzögernd wirken.
9. Aseptische Operationen wurden von O. HOFER ohne Antibiotika durchgeführt und nur bei bedingt septischen Operationen ein antibiotischer Schutz vom Tage des Eingriffes an etwa 8 Tage lang, bzw. bis zur Entfieberung gewährt.
10. Es wird an Hand von Fällen auf die ausgezeichnete Wirkung von Aureomycin (peroral) bei stürmischen, mit Temperaturen und herabgesetztem Allgemeinbefinden einhergehender Stomatitis ulcerosa-Fällen nach Gaben von 1 - 1 1/2 g täglich in 4 Tagesdosen, 2 bis 3, höchstens 5 Tage lang nach vorhergehender sorgfältiger, wenn notwendig unter Leitungsanästhesie vorgenommener Zahnstein-entfernung hingewiesen.

Dem Leiter der Kieferchirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Linz, Prof. Dr. O. HOFER danke ich für die Überlassung des Themas und wertvollen Anregungen sowie Durchsicht der Arbeit.

Dem Direktor der Münchner Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Prof. Dr.Dr.J. HEISS danke ich für die Übernahme des Referates und Beurteilung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Pasteur und Joubert: zit. nach Chain, E., and Florey, H.W.:
Brit.Bull. 2, 3 (1944)
2. Emmerich und Low: zit. nach Florey, H.W.:
Nature 153, 40 (1944)
3. Fleming, A.: Proc.Roy.Soc.London 93, 306 (1922)
4. Gratie and Doth: zit. nach Chain, E. und Florey, H.W.:
Penicillin Endeavour 3, Nr.9 (1944)
5. Fleming, A.: Penicillin, it's practical application.
Philadelphia 1946
6. Herrell, W.E. u. Schultze, E.: Penicillin und andere Antibiotika,
Stuttgart 1949
7. Chain, E., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.E.,
Jennings, M.A., Orr-Ewing, J. and Sanders, A.L.:
Lancet 1940, II, 226
8. Abraham, E.P., Chain, E., Fletscher, C.M., Cardner, A.D.,
Heatley, N.E., Jennings, M.A. and Florey, H.W.:
Lancet 189, II, 177 (1941)
9. Reid, R.D.: J.Bact. 29, 215 (1935)
10. Bornstein, J.: J.Bact. 39, 383 (1940)
11. Herrell, W.E., Heilmann, D.H. and Williams, H.L.:
Proc.Staff Meetings Mayo Clinic 17, 609 (1942)
12. Badley, J.F., Crove, S.J., Dolobwitz, D.A. and Pickrell, K.L.:
Ann.Otol.Rhin.Laryng. 51, 936 (1942)
13. Keefer, C.S., Blake, F.L., Marshall, E.K.jr., Lockwood, J.S.
and Wood, W.B.jr.:
J.am.med.Ass. 122, 1217 (1943)
14. Grün, L. u. Kessler, E.: Arzneimittelfrschg. 2, 371 (1962)
15. Frazier, Ch., N. and Frieden, E.H.: J. am.med.Ass. 130, 677 (1946)
16. Krampitz, L.O. and Workmann, C.H.:
J.am.pharm.Ass. 7, 212 (1946)
17. Pandalai, K.M. and George, M.: Brit.med.J. 1, 210 (19)
18. Gale, E.F.: Nature 160, 407 (1947)

19. Lendle und Weigmann: ZMK-Heilkde (Häupl-Mayer-Schuchardt
Bd. II, S. 57 (1953)
20. Blom, S. C. and Polano, M. K.: Nederl. Tijdschr. Geneeskde.
1952, 2797
21. Heilmeyer u. Walter: Antibiotika-Fiebel 1954
22. Vonkennel, J. und Siebert, G.: Med. Welt 20, 1035 (1951)
23. Maske, H. und Schimert, T.: Mti. m. W. 1950, 683
24. Henneberg, G.: Therap. Gegenwart 91, 15 (1952)
25. Loewe etval.: J. lab. clin. Med. 30, 730 (1945)
26. Teller, H.: Derm. Wschr. 121, 537 (1950)
27. Linneweh: Med. Klin. 1946, 581
28. Garkell, W. u. Sprenger, F.: Zbl. Haut-Geschl. 87, 14 (1954)
29. Heiss, F. und Walther, E.: Medizinische 1953, 283
30. Trumper, M. and Hutter, A. M.: Science 100, 432 (1944)
31. Dost, F. H., et al.: Schw. m. Wschr. 82, 1310 (1952)
32. Romanowsky, M. J. and Rittmann, L. E.: Science 100, 195 (1944)
New Engl. J. Med. 233, 577 (1944)
33. Dimmeling, Th. u. Weichsel, P.: Arzneimittelforschg. 1, 107 (1951)
34. Killian, H.: Arzneimittelforschg. 1, 107 (1951)
35. Mückter, H. et val.: Arzneimittelforschg. 4, 487 (1954)
36. Schuhmann u. Friebe: D. m. W. 1953, 540
37. Glasser, S. Th., et al.: Jama 128, 786 (1945)
38. Wenzel, O.: Zbl. Chir. 1951, 1083
39. Thoma, K. H.: Oral Surgery. St. Louis 1952
40. Halse, Th. und Braun, P.: D. m. W. 1953, 846, 883
41. Miller, J. M. und Lon, P. H.: Arch. Otolaryng. 53, 453 (1952)
42. Wiebeck, B. H.: Ärztl. Forschg. 1, 289 (1947)
43. Föllner, W.: Ärztl. Forschg. 7, 275 (1953)
44. Höh, G.: Z. f. L. R. O. 31, 233 (1952)
45. Demerec, H.: J. Bact. 56, 63 (1948)
46. Linz, R.: Ann. Inst. Pasteur 76, 250 (1949)
47. Güttlich, F. W.: Kli. Wo. 28, 25 (1950)
48. Schäfer, K. H.: D. m. W. 1949
49. Winter, L. u. Nangaasbeck, B.: New York Sate dental J. 18, 3 (1952)
50. Wright, W. A.: Ant. Annual 1953/54, S. 137
51. Welch, H. et al: J. Pharm. Ass. 39, 185 (1950)
52. Herrell, W. E., et al: Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 25, 183 (1950)

53. Schwenbach, E.B., Bryer, M. and Long, P.H.:
Ann. N.Y. Acad. Science 53, 245 (1950)
54. Stephens, C.R., et al.: J. am. chem. Soc. 74, 4976 (1952)
55. Eriksen, K.R., Hess Thyssen, E. u. Raschoe, F.:
Ugestr. Laeg. 1956, 543
56. Borkholder, P.R.: J. Bact. 56, 467 (1948)
57. Gottlieb, D. u. Mitarb.: J. Bact. 55, 409 (1948)
58. Vivarelli, J.: Prensa org. Med. 1953, 1020
59. Boda, D., Vâzik, L., Glambos, M. u. Szântó, R.:
Orv. Hetilap. 1956, 897
60. Özek, Ç. u. Özen, M.: Bull. Fac. Méd. Istanbul 18, 764 (1955)
61. Capaitaich, T. u. D'Agostino, S.: Rass. clin. Ter. e. Sci. affen.
55, 109 (1956)
62. Dubos, R.J.: J. exp. Med. 70, 1 (1939)
63. Hitz, P.: Ärztl. Praxis 3, 2 (1951)
64. Freyberger, P.: Österr. Z. Stomat. 50, 159 (1953)
65. Lammers, Th. u. Sachs.: Z. W. 6, 455 (1951)
66. Spielmann, H.: D. m. W. 77, 174 (1952)
67. Jawetz, E.: Arch. intern. Med. 90, 301 (1952)
68. Jawetz, E., Gunnison, J.B., Bruff, B. and Colemann, V.R.:
Zbl. Haut-Geschl. 86, 124 (1953)
69. Zipf, H.F. u. Halbeisen, Th.: Arzneimittelforschg. 4, 463 (1954)
70. Domagk, G.: D. m. W. 1952, 1591
71. Shlaes, J. et al.: Antibiotics Chemotherap. 2, 21 (1952)
72. Holtkamp, W.: M. m. W. 1953, 1231
73. Brachmann, F.: Z. R. 62, 290 (1953)
74. Kunz, H.: Zbl. Chir. 124, 154 (1952)
75. Stucke, K.: M. m. W. 1952, 1568
76. Krasse, B.: D. Z. M. K. Heilkde. 17, 90 (1952/53)
77. Heller: Z. Chir. 1951, H. 8
78. Obwegeser, H.: Stom. (Österr.) 48, 130 (1951)
79. Jack, T., Rush, u. Quarantillo: Am. Surg. 135, 205 (1952)
80. Mutschler, H.H.: Chirurg. 20, 301 (1949)
81. Nesterovo, J.V.: Chirurgija 1951, 44
82. Rauch u. Kraus: Zahn. Welt 1951, 159
83. Bindol, r. u. Trummert: D. m. W. 1952, 869
84. Mamedvo et al.: Z. org. Chir. 120, 323 (1951)

85. Passarge: D.m.W. 1950, 1372
86. Matis u. Wundt: Langenbeck's Archiv 268, 436 (1951)
87. Peter, K.L.: Z.Bl.Z.M.K. 20, 54 (1954)
88. Lowbury, E.G.: Lancet 6686, 705 (1951)
89. Franke, H.: Therap.Woche 1950, 207
90. Theis, E.: Med.Kli. 1947, 207
91. Wezel: Med.Wschr. 1947, 198
92. Klein,Natrop: Med.Kli. 1947, 100
93. Eschler, Hauser, Faber u. Axhausen: DZZ 1952, 270
94. Bender, I.B. et al.: J.dent.Res. 32, 178, 287, 435 (1953)
95. Hochreiter, F.: DZZ 1954, 868
96. Goldmann and Bloom: Or.Surg., Or.Med.,Or.Path. 1950
97. Rittner, W.: D.m.W. 1952, 1574
98. Rosenthal, S.L. u. Winter, G.E.: J.dent.Res. 29, 237 (1950)
99. Mathis, H.: ZMK 19, 245 (1953)
100. Mohr, W.: Med.Kli. 1952, 858
101. Kranz, P.P.: Z.M.Kieferheilkde. 19, 98 (1953)
102. Natzel, R.: Ärztl.Praxis 5, 297 (1953)
103. Gottlieb, O.: Odont.Tskr. (Schweden) 59, 284 (1951)
104. Welsh, A.L.: Current Therap. 1953, 272
105. Zitka, E.: Klin.Med. 8, 33 (1953)
106. Jordan, u. Röckl.: Hautarzt 4, 321 (1953)
107. Jacobs, H.G.: Or.Surg.Or.Med.Or.Path. 2, 1015 (1949)
108. Nafstad, Sv.: Norske Tamulaegefor Tid. (Norwegen) 60, 84 (1950)
109. Götz, H.: Ärztl.Praxis 3, 7 (1951)
110. Lammers, Th.u. Dorner, G.: Ärztl. Wschr. 1950, 515
111. Müller, Fr.: Zahnärztl.Welt 17, 477 (1956)
112. Matthaes, G.: Ärztl.Praxis 3, 2 (1952)
113. Sutlif, W.D. u. Barnes: Arch.intern.Med. 91, 68 (1953)
114. Link, R. Z.HNO 2, 283 (1951)
115. King: Lahey Clin.Bull. 7, 244 (1952)
116. Heinen, H.: Zbl.Chir. 77, 177 (1952)
117. Hofer, O.: Lehrbuch der klinischen Zahnheilkunde
Bd. I S. 251
118. Schmidt, H.J.: D.zahnärztl.Zschr. 12, 491 (1957)
119. Mccole, R.: Brit.med.J. 1944, I, 517
120. Altemeier, W.A.: South Afr.med.J. 37, 494 (1944)

121. Lyons, Ch.: J.am.med.Ass. 123, 100 (1943)
122. Anderson, D.G., Howard, L.G., u. Rammelkamp, C.H.:
Arch.Surg. 49, 245 (1944)
123. Zöllner, F.: Z.Laryng. Thin. Otol. 29, 256 (1950)
124. Thullen, A.: Kongressber. Arch. HNO 1953
125. Eufinger, H.: Wien.med.Wschr. 1952, 1019
126. Goldmann, J.L.: Ann.Otol.Laryng. 61, 120 (1952)
127. Davison, F.W.: Ann.Otol.Laryng. 60, 207 (1951)
128. Smith, A.T.: Current Therap. 1953, 102.
129. Loo, G. van de.: Z.f.L.R.O. 1953, 32
130. Koch, J.: F.Laryng. 1950, 29
131. Beickert, P.: HNO Wegweiser f.d. ärztl. Praxis 3, 309 (1952)
132. Fleming, W.E.: Med.J. Australia 1, 219 (1953)
133. Richter, H.: D.m.W. 1950, 893
134. King, P.F.: J.Laryng. Otol. 66, 529 (1952)
135. Hering, H.F.: Zahnärztl. Rundschau 62, 428 (1953)
136. Rauch, S.: HNO-Beiheft Z.HNO 2, 1 (1950)
137. Trautermann, H.: HNO Wegweiser 2, 393 (1951)
138. Linke, H.J.: Dtsch. Gesundheitswesen 6, 819 (1951)
139. Greven, H.: HNO-Beiheft Z.HNO 1, 9 (1949)
140. Rosen, H. et al.: Ann.Otol. 62, 161 (1953)
141. Schüle, H.: Z.L.R.O. 32, 518 (1953)
142. Robinson, B.G.: zit.n.Z.HNO 40, 81 (1950)
143. Kranz, P.P.: Klinische Zahnheilkunde und ihre Grenzgebiete
S.295 (München 1949)
144. Bostroem, Harz, Bollinger u. Israel: zit.nach Weyers, H.:
Arch.Kinderheilkde. 139, 161 (1950)
145. Rosenthal: Z.Chir. 1951, 562
146. Wiegmann, G.: Diss.med. Hamburg 1950
147. Lentze, F.A.: Med.Kli. 1950, 1922
148. Naeslund: Zit.b.Heidsieck, C.: Zbl.Chir. 1952, 1202
149. Zitka, E.: Z.Stomat. 46, 202 (1949)
Zbl.Chir. 126, 169 (1952/53)
150. Axhausen, G.: Zahnärztl. Rundschau 1949, 17
151. Partsch: Handb.prakt.Chir. Bd.I, S. 1022 (1900)
152. Zilz: Ergeb.Zahnheilkde. 3, 2 (1912)
Z.Stomat. 12, 3 (1914)

153. Wad, L.A.: Am.J.clin.Path. 1949, 19201
154. Malevic, E.S.: Stomatolog. 1948, 36
155. Jentsch, M.: Z.HNO 41, 334 (1950)
156. Bachmann, F.: Z.R. 62, 290 (1953)
157. Wright, L.T. u. Lowen, H.J.: J.am.med.Ass. 144, 21 (1950)
158. Weyers, H.: Arch.Kinderheilkde. 139, 161 (1950)
159. Glahn, M.: Acta clin.Scand. 102, 433 (1952)
160. Braun, H. u. Pinker, H.: D.m.W. 1951 711
161. Tagay, O.: DZZ 1950, 390
162. Schumann, H.D.: Z.HNO 41, 336 (1950)
163. Teller, H.: Derm.Wschr. 121, 537 (1950)
164. Albrecht, A.: Z.Laryng. 29, 525 (1950)
165. Rehrmann, A.: ZMK 14, 5 (1951)
166. Wickstrom, O.W. and Hebble, H.M.: US Navy Med.Bull.
42, 1379 (1944)
167. Sloane, H.O.: J.am.med.Ass. 126, 164 (1944)
168. Keefer, C.S., Blake, F.G., Marshall, E.K.jr., Lockwood, J.S.
and Wood, W.B.: J.am.med.Ass. 122, 1217 (1943)
169. Nickolson, W.M. u. Anderson, W.B.: J.med.Ass. 126, 12 (1944)
170. Wolf, J.W.: Arch.Otolaryng. 40, 33 (1944)
171. Hagemann, P.O., Martin, S.P. and Wood, W.B.jr.:
J.am.med.Ass. 124, 798 (1944)
172. Key, J.A.: J.am.med.Ass. 146, 1091 (1951)
173. Nichols, W.A.: Eye, Ear, Nose and Throat 28, 478 (1949)
174. Rush, J.Th. an Quarantillo, E.P.: Ann.Surg. 135, 205 (1952)
175. Heilmeyer, L.: Therapiewoche 1951/52, 51.

Lebenslauf

Als Sohn des ev. Pfarrers Johann Twardzik und Aurelia, geb. Gruschka wurde ich im Jahre 1919 in Budweis Böhmen geboren und besuchte dasselbst Volks- und Oberschule. Am 6.6.39 legte ich an dem dortigen Realgymnasium das Abitur ab.

Nach 6-jährigem Kriegsdienst in der deutschen Armee begann ich 1945 im Wintersemester das Med. Studium und 1946 im Sommersemester Zahnheilkunde.

Med. Staatsexamen 1950. Zahnmed. Staatsexamen 1953.

Med. Promotion 1954.

Das gesamte Studium wurde in München absolviert.

